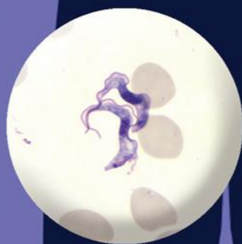
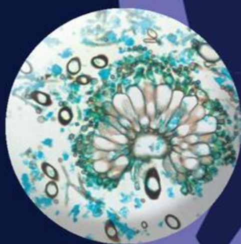
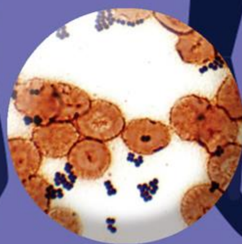
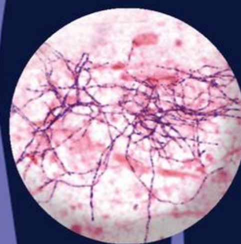
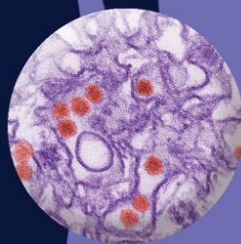
Microbiología médica

NOVENA EDICIÓN

PATRICK R. MURRAY
KEN S. ROSENTHAL
MICHAEL A. PFALLER

ELSEVIER

Microbiología médica

NOVENA EDICIÓN

Patrick R. Murray, PhD, F(AAM), F(IDSA)

Vice-President, Microbiology
Sparks, Maryland
Adjunct Professor, Department of Pathology
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Ken S. Rosenthal, PhD

Professor of Immunology
Augusta University/University of Georgia Medical Partnership
Athens, Georgia
Emeritus Professor, Northeastern Ohio Medical University
Rootstown, Ohio

Michael A. Pfaller, MD, F(CAP), F(AAM), F(IDSA)

Consultant
JMI Laboratories
North Liberty, Iowa
Professor Emeritus
University of Iowa College of Medicine
Iowa City, Iowa

Índice de capítulos

Sección 1: Introducción

1: Introducción a la microbiología médica

Perspectiva histórica

Es fácil imaginarse la emoción que sintió en 1674 el biólogo holandés Anton van Leeuwenhoek cuando examinó con sus lentes de microscopio, cuidadosamente pulimentadas, una gota de agua y descubrió un mundo formado por millones de diminutos «animálculos». Casi 100 años después, el biólogo danés Otto Müller amplió los estudios de Van Leeuwenhoek y, siguiendo los métodos de clasificación de Carlos Linneo, organizó las bacterias en géneros y especies. Se trataba del inicio de la clasificación taxonómica de los microorganismos. En 1840 el anatomopatólogo alemán Friedrich Henle propuso unos criterios para demostrar que los microorganismos eran responsables de la aparición de enfermedades en el ser humano (la denominada «teoría de los gérmenes» de las enfermedades). En las décadas de 1870 y 1880, Robert Koch y Louis Pasteur confirmaron esta teoría mediante una serie de magníficos experimentos en los que demostraron que los microorganismos eran responsables de la aparición del carbunco, la rabia, la peste, el cólera y la tuberculosis. Más adelante, otros brillantes científicos confirmaron que una amplia variedad de microorganismos producía otras enfermedades humanas. La era de la quimioterapia comenzó en 1910, cuando el químico alemán Paul Ehrlich descubrió el primer compuesto antibacteriano, un compuesto que resultó efectivo contra la espiroqueta causante de la sífilis. En los años posteriores se asistió al descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, de la sulfanilamida por Gerhard Domagk en 1935 y de la estreptomicina por Selman Waksman en 1943. En 1946 el microbiólogo estadounidense John Enders fue el primero en cultivar virus en cultivos celulares, proporcionando así un medio para la producción a gran escala de cultivos víricos para el desarrollo de vacunas. Los primeros pasos de estos innovadores investigadores se han seguido por miles de científicos que, trabajando con los fundamentos establecidos por sus predecesores, han añadido cada vez más datos para ampliar los conocimientos sobre los microorganismos y el papel que ejercen en la aparición de las enfermedades.

Nuestros conocimientos y la práctica de la microbiología están experimentando una notable transformación debido a los rápidos avances tecnológicos en el análisis genómico. Las pruebas de diagnóstico molecular se han simplificado y son lo bastante baratas para permitir una detección e identificación rápidas de los microorganismos. Están saliendo a la luz conocimientos previamente no reconocidos sobre las propiedades patogénicas de los organismos, las relaciones taxonómicas y los atributos funcionales de la flora endógena. La complejidad de la microbiología médica actual desafía los límites de la imaginación. En la actualidad se sabe que existen miles de tipos diferentes de microorganismos que viven en el interior, en la superficie o alrededor del ser humano, y centenares de ellos causan en él enfermedades graves. Para entender esta información y organizarla de una forma útil es importante conocer algunos de los aspectos básicos de la microbiología médica. En principio, los microorganismos pueden subdividirse en cinco grupos generales: virus, bacterias, arqueobacterias, hongos y parásitos, dotado cada uno de ellos de su propia complejidad. Las arqueobacterias no parecen causar enfermedades, pero los artrópodos pueden tener una relación patógena con el ser humano y se describen en este libro.

Virus

Los virus son las partículas infecciosas de menor tamaño, con un diámetro que oscila entre los 18 y los 600 nm (la mayoría de los virus tiene un tamaño inferior a 200 nm y no pueden visualizarse con el microscopio óptico). El genoma de los virus humanos consta de ácido desoxirribonucleico o de ácido ribonucleico. Los ácidos nucleicos víricos necesarios para la replicación están envueltos en una cubierta de proteínas, con o sin una envoltura de membrana lipídica. Los virus son parásitos verdaderos, que necesitan a las células del huésped para su replicación. Las células a las que infectan y la respuesta del huésped ante la infección condicionan la naturaleza de las manifestaciones clínicas. Se han descrito más de 2.000 especies de virus, de las que unas 650 infectan a las personas y los animales. La infección puede ocasionar una replicación rápida y la destrucción celular, o dar lugar a una relación crónica latente en la que puede ocurrir que la información genética del virus se integre en el genoma del huésped. Se conocen tan solo parcialmente los factores que determinan estas posibles opciones.

Las enfermedades víricas comprenden desde el resfriado común benigno hasta el Ebola potencialmente mortal, con presentaciones agudas, crónicas e incluso favorecedoras del cáncer. La respuesta inmunitaria puede ser tanto protectora como patológica y puede ser la causa principal de la enfermedad. La enfermedad vírica, que suele comenzar con síntomas seudogripales inespecíficos causados por las respuestas del huésped al virus en la sangre, se caracteriza por el/los tejido(s) diana infectado(s) por el virus. La sintomatología clásica orienta el diagnóstico con confirmación por el aislamiento en cultivo celular, la detección de componentes virales o las respuestas inmunitarias antivirales con un papel prominente de la detección y secuenciación genéticas. Se han producido avances en el tratamiento, de modo que ahora hay una cura disponible para el virus de la hepatitis C y un tratamiento de mantenimiento de por vida para las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las nuevas vacunas han reducido el riesgo de varios virus, mientras que las vacunas para el virus del papiloma humano y el virus de la hepatitis B también evitan cánceres.

Bacterias

Las bacterias poseen una estructura aparentemente simple. Son microorganismos **procariotas**, es decir, unos microorganismos unicelulares sencillos, sin membrana nuclear, mitocondrias, aparato de Golgi ni retículo endoplasmático que se reproducen por división asexual. La mayoría de las bacterias tienen una pared celular grampositiva con una gruesa capa de peptidoglucano, o una pared celular gramnegativa con una delgada capa de peptidoglucano, así como una membrana externa que las recubre. Algunas bacterias, como *Mycobacterium tuberculosis,* tienen paredes celulares más complejas y otras carecen de pared celular y compensan su ausencia sobreviviendo tan solo en el interior de células del huésped o en un ambiente hipertónico. Para realizar una clasificación preliminar de las bacterias se utiliza su tamaño (de 1 a 20 μm o más), forma (esferas, bastoncillos, espirales) y disposición espacial (células aisladas, en cadenas, formando cúmulos), mientras que su clasificación definitiva se refiere a sus propiedades fenotípicas y genotípicas.

Vivimos en un mundo bacteriano, con bacterias en el aire que se respira, el agua que se bebe y los alimentos que se comen; aunque muchas de ellas son relativamente avirulentas, otras son capaces de provocar enfermedades potencialmente mortales. El organismo humano está habitado por miles de especies bacterianas distintas; mientras algunas mantienen una relación parasitaria temporal, otras habitan en el ser humano de manera permanente. Esta población de microorganismos que residen en nuestros intestinos y nuestra piel, así como en otras superficies mucoepiteliales (denominadas «microbioma humano») actúa casi como un órgano del cuerpo. Todos nosotros albergamos un microbioma único que, a semejanza de una huella dactilar, tiene similitudes, pero con diferencias individuales. Aunque el microbioma está influido por nuestra genética y controlado por nuestro sistema inmunitario, es sensible al entorno, nuestra dieta, así como a los antibióticos y otros fármacos que tomamos. A medida que los métodos de análisis genético aumentan su rapidez y disminuyen su coste, cada vez se conocen mejor las influencias de los tipos específicos de microorganismos del microbioma sobre nuestro sistema inmunitario, metabolismo, metabolismo de fármacos, conducta y salud general. En el futuro próximo se producirá un mayor uso de la manipulación terapéutica del microbioma intestinal con trasplantes fecales más allá del tratamiento actual de la colitis recidivante por *Clostridium difficile,* para corregir la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome metabólico asociado a la diabetes tipo 2 y otras enfermedades.

La enfermedad bacteriana puede deberse a los efectos tóxicos de los productos bacterianos (toxinas) o bien a la invasión de tejidos y líquidos corporales que suelen ser estériles. Algunas bacterias son siempre patógenas al expresar factores de virulencia que causan lesión tisular, mientras que otras provocan enfermedades al estimular la inflamación y muchas ocasionan ambos efectos. La identificación adecuada de las bacterias infectantes permite predecir la evolución de la enfermedad y el tratamiento antimicrobiano apropiado. Por desgracia, el uso inadecuado de los antimicrobianos y de otros factores ha dado lugar a la selección de bacterias multirresistentes que no se pueden tratar.

Hongos

A diferencia de las bacterias, la estructura celular de los hongos es más compleja. Son microorganismos **eucariotas** que poseen un núcleo bien definido, mitocondrias, aparato de Golgi y retículo endoplasmático. Los hongos pueden existir en una forma unicelular **(levadura)** capaz de replicarse de manera asexual, o en una forma filamentosa **(moho)** capaz de replicarse de manera tanto asexual como sexual. Algunos hongos tienen una forma de levadura en el ambiente y una forma esférica en el cuerpo a 37 °C. Se trata de los llamados hongos **dimórficos**, como *Histoplasma, Blastomyces* y *Coccidioides.*

Las infecciones fúngicas comprenden desde infecciones cutáneas benignas hasta neumonías potencialmente mortales, sepsis y enfermedades desfigurantes. La mayoría de los hongos se controlan de forma eficaz por la inmunidad del huésped y pueden residir en una persona toda la vida, pero estos mismos hongos pueden causar enfermedades graves en el huésped inmunodeprimido. El tratamiento antimicrobiano se dirige a vías metabólicas y estructuras específicas de los hongos, pero puede ser tóxico y requiere tratamientos prolongados. Al igual que sucede con las bacterias, el uso amplio de fármacos antifúngicos en el contexto hospitalario ha dado lugar a la aparición de levaduras y mohos con resistencia intrínseca y adquirida a varias clases distintas de fármacos antifúngicos.

Parásitos

Los parásitos son los microorganismos con mayor grado de complejidad. Aunque todos los parásitos se clasifican como eucariotas, algunos son unicelulares y otros son pluricelulares. Su tamaño oscila desde protozoos diminutos de tan solo 4-5 μm de diámetro (el tamaño de algunas bacterias) hasta platelmintos que pueden llegar a los 10 m de longitud y artrópodos (pulgas). De hecho, resulta difícil imaginar cómo pudieron clasificarse estos organismos como microbios si se tiene en cuenta el tamaño de algunos de ellos. Su ciclo vital es igualmente complejo, de forma que algunos establecen una relación permanente con el ser humano y otros atraviesan un conjunto de etapas de desarrollo en una serie de huéspedes animales. Las parasitosis se diagnostican por los síntomas, una buena anamnesis del paciente y la detección del microorganismo. Se obtienen pistas útiles de los antecedentes de viajes y dietéticos del paciente, porque muchos parásitos son exclusivos de distintas regiones del mundo. No existen tratamientos para todos los parásitos y el desarrollo de resistencia a los agentes antiparasitarios complica la prevención y el tratamiento de muchas infecciones en las que intervienen estos microorganismos.

Inmunología

Es difícil analizar la microbiología humana sin estudiar también las respuestas innatas e inmunitarias frente a los microorganismos. Nuestras respuestas innatas e inmunitarias evolucionaron para mantener nuestro microbioma de la flora normal y protegernos de las infecciones por patógenos. Distintas barreras físicas impiden la invasión por los microorganismos; las respuestas innatas reconocen patrones moleculares en los componentes microbianos y activan los mecanismos de defensa local y las respuestas inmunitarias específicas que actúan contra el microorganismo para eliminarlo y bloquear sus toxinas. Lamentablemente, la respuesta inmunitaria es, con frecuencia, excesivamente tardía o lenta para impedir o limitar la diseminación de la infección. La guerra resultante entre las protecciones del huésped y los microorganismos aumenta de intensidad y, aunque tenga éxito, la respuesta inflamatoria que se produce suele contribuir a los síntomas de la enfermedad o causarlos. Para mejorar la capacidad del organismo humano de impedir la infección se puede potenciar el sistema inmunitario mediante la transferencia pasiva de anticuerpos incluidos en preparaciones de inmunoglobulinas o mediante la vacunación con componentes de los microorganismos (vacunas). En última instancia, las respuestas innata e inmunitaria son la mejor prevención y cura para la enfermedad microbiana.

Diagnóstico microbiológico

El laboratorio de microbiología clínica desempeña un importante papel en el diagnóstico y el control de las enfermedades infecciosas. Se están utilizando tecnologías moleculares, proteómicas e inmunológicas más novedosas para aumentar la información que el laboratorio puede proporcionar.

Muchas de las pruebas diagnósticas requieren muestras viables y la calidad de los resultados depende de la calidad de la muestra recogida en el paciente, el medio de transporte de la muestra al laboratorio y las técnicas utilizadas para demostrar la presencia del microorganismo en ella. Además, la muestra recogida debe ser representativa del foco de la infección y no se debe contaminar durante el proceso de recogida con otros microorganismos que colonizan la piel y las mucosas. Las determinaciones de la sensibilidad a los antimicrobianos requieren la purificación de microorganismos viables y representativos a partir de la muestra clínica. Es importante conocer las concentraciones mínima inhibitoria o biocida de los fármacos específicos para prescribir el mejor tratamiento.

Los procedimientos para el análisis genómico y antigénico se han abaratado y están disponibles para más patógenos. Estos procedimientos puede que no requieran muestras viables. Estos análisis son muy sensibles y específicos y pueden acelerar el diagnóstico.

Microbiología e inmunología en la consulta

Un número relativamente pequeño de microorganismos se clasifica como siempre patógeno (p. ej., virus de la rabia, *Bacillus anthracis, Shigella, Sporothrix schenckii*), mientras que algunos causan enfermedades solo bajo circunstancias bien definidas o bajo ciertas condiciones (p. ej., infecciones oportunistas de personas inmunodeprimidas). Algunas enfermedades surgen cuando una persona se expone a microorganismos de fuentes externas, lo que se denomina **infección exógena** (p. ej., virus de la gripe, *C. tetani, Neisseria gonorrhoeae, Coccidioides immitis* y *Entamoeba histolytica*), pero la mayoría de las enfermedades humanas se deben a microorganismos de la propia flora microbiana de la persona que se diseminan a localizaciones corporales normalmente estériles (p. ej., sangre, cerebro, pulmones, cavidad peritoneal) donde se puede producir una enfermedad **(infecciones endógenas).** Algunas infecciones causan una única enfermedad bien definida, que en ocasiones se debe a la acción de un factor de virulencia, como una toxina (p. ej., *C. tetani* [tétanos]), mientras que otras pueden provocar varias manifestaciones patológicas (p. ej., *Staphylococcus aureus* causa endocarditis, neumonía, infecciones de heridas, toxiinfecciones alimentarias). La misma enfermedad también puede deberse a microorganismos diferentes (p. ej., la meningitis puede estar causada por virus, bacterias, hongos y parásitos).

Cuando se conocen las características del microorganismo y la respuesta del huésped a la infección, se puede aplicar un enfoque parecido al de Sherlock Holmes al patógeno microbiano para resolver el caso clínico de la enfermedad infecciosa. Además, se pueden adoptar las precauciones adecuadas para protegerse a uno mismo y a los demás de la infección, y se puede diseñar una estrategia idónea para prescribir el tratamiento apropiado Al valorar a un paciente con una enfermedad infecciosa, hay cuatro preguntas que deben responderse (cuadro 1.1).

Cuadro 1.1 Cuatro preguntas que plantear ante un paciente con una enfermedad infecciosa

1. ¿Es una infección?
2. ¿Dónde está la infección?
3. ¿Qué microorganismo causa la infección y cómo la provoca?
4. ¿Debería tratarse? En caso afirmativo, ¿cuál es el mejor tratamiento?

La pregunta inicial y el primer paso a la hora de tratar una enfermedad infecciosa es reconocer y distinguir una infección de otras enfermedades. Las infecciones suelen acompañarse de fiebre, inflamación, linfadenopatías y otros síntomas (tabla 1.1). Muchas de estas presentaciones patológicas se deben a la respuesta inflamatoria a la infección. Las mismas presentaciones pueden estar causadas por otros síndromes patológicos.

Tabla 1.1

Indicios de una infección

• Fiebre
• Recuento de neutrófilos elevado
• Neumonía
• Diarrea
• Exantema
• Absceso
• Síntomas seudogripales
• Escalofríos
• Linfadenopatía
• Hepatomegalia o esplenomegalia
• Pérdida de peso inexplicada
• Faringitis
• «-itis»
• Sepsis
• «Articulación caliente»

La siguiente pregunta es ¿dónde está la infección? Conocer el foco de infección puede proporcionar pistas de los posibles microorganismos que la causan y es importante a la hora de escoger un antimicrobiano que pueda llegar al tejido o a la localización infectada.

Las respuestas a la tercera pregunta son los temas principales de este libro: ¿qué microorganismo causa la infección y cómo la provoca? Aunque las infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias en ocasiones pueden distinguirse a partir de la anamnesis y los signos físicos del paciente, algunas pruebas de laboratorio pueden ayudar a centrar el diagnóstico. Por ejemplo, las infecciones bacterianas suelen acompañarse de aumentos de la concentración sérica de proteína C reactiva y procalcitonina, que son componentes de una respuesta inflamatoria. Cuando se obtiene un diagnóstico diferencial (una lista de los patógenos más probables), las pruebas confirmatorias pueden identificar el microorganismo causante de la enfermedad. En los capítulos 4-6 se describen los distintos tipos de pruebas y su aplicación a cada uno de los microorganismos que se deben sospechar. Además de saber cuáles son las pruebas más apropiadas para un microorganismo o síndrome microbiano, también es importante conocer las limitaciones, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas.

Cada vez más personas presentan inmunodeficiencias debidas a tratamientos antineoplásicos, enfermedades autoinmunes o infecciones (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Estas personas adquieren una sensibilidad a las infecciones causadas por microorganismos menos virulentos o no virulentos que no afectan a otras personas. La importancia de la inmunodeficiencia queda claramente de manifiesto cuando se trata de proteger frente a estos microorganismos.

Las enfermedades bacterianas suelen estar determinadas por los factores de virulencia del microorganismo. Para algunos de ellos existe una correspondencia uno a uno, como en el caso de las bacterias productoras de toxina *Corynebacterium diphtheriae, Vibrio cholera* y *C. botulinum*. En otros casos, la enfermedad puede deberse a colonización, a metabolitos tóxicos o a las respuestas inmunitaria e inflamatoria frente al microorganismo. Las respuestas inmunitaria e inflamatoria se desencadenan por estructuras del microorganismo. Las estructuras microbianas repetitivas proporcionan patrones moleculares asociados al patógeno que inducen respuestas innatas, mientras que las estructuras específicas son reconocidas por la respuesta inmunitaria. Además, las estructuras bacterianas y fúngicas extracelulares suelen desencadenar la activación de una cascada de proteínas solubles del sistema del complemento, que recluta macrófagos y neutrófilos al foco de infección, inicia la inflamación, activa la producción de anticuerpos y produce un poro de membrana molecular en el microorganismo. Las infecciones intracelulares, incluidos los virus, las bacterias, los hongos y los parásitos, requieren una respuesta inmunitaria diferente, y las consecuencias también son distintas. Las células humanas responden a una infección microbiana intracelular desactivando los procesos celulares y activando las respuestas celulares citolíticas (respuestas de linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T y de macrófagos) que destruyen o lisan las células infectadas. Se producen anticuerpos para inactivar las toxinas, para impedir la unión del microorganismo y para facilitar su fagocitosis y eliminación por los macrófagos y neutrófilos. La naturaleza de la enfermedad y la susceptibilidad de una persona a un patógeno están determinadas por la precocidad con la que la respuesta protectora puede actuar sobre la infección, la eficacia de la respuesta y las consecuencias inmunopatológicas de dicha respuesta. La inflamación acompaña a la mayoría de las respuestas inmunitarias y en ocasiones es igual de importante tratar dicha inflamación como la infección para reducir la gravedad de la enfermedad.

La cuarta pregunta debería motivar una reflexión considerable: ¿debería tratarse el microorganismo? En caso afirmativo, ¿cuál es el mejor tratamiento? Es necesario diseñar el tratamiento apropiado para las infecciones que no se resuelven de forma espontánea. Aunque el tratamiento antibiótico es seguro, puede alterar la flora normal, lo que puede permitir el desarrollo de bacterias u hongos más patógenos. Un tratamiento apropiado requiere administrar la cantidad suficiente del fármaco antimicrobiano correcto a una diana sensible del microorganismo en la localización corporal de la infección. La potencia y el espectro de actividad antimicrobianos, así como las propiedades farmacológicas del fármaco, dependen de su estructura y del modo de acción. Los microorganismos pueden presentar una resistencia natural, mutar o adquirir información genética para adquirir resistencia y los que son resistentes a los antibióticos serán seleccionados y perdurarán. Las elecciones iniciales de antimicrobianos pueden tratar de cubrir todos los patógenos posibles, pero una vez identificado el microorganismo y sus sensibilidades antimicrobianas, se deberían prescribir los antibióticos que sean más específicos, más baratos, más fáciles de administrar y con menos efectos secundarios. Una **administración de antimicrobianos** apropiada reducirá los costes, los efectos secundarios y el posible desarrollo de cepas resistentes. Los fármacos antimicrobianos se describen en los capítulos 17, 40, 61 y 71.

Además de las cuatro preguntas relacionadas con el paciente, el médico también debe saber cómo protegerse a sí mismo y a otras personas de la infección. Entre las preguntas clave se incluyen: ¿existe una vacuna?, ¿qué precauciones de seguridad se deben adoptar?, ¿cómo pueden desinfectarse las manos, los objetos y las superficies contaminadas? El mejor método de proteger a una persona frente a la infección es evitar la exposición o el contacto, y el segundo es estar inmunizado frente al microorganismo mediante una infección previa o una vacuna. Las técnicas apropiadas de saneamiento y desinfección se describen en el capítulo 3 y las vacunas en el capítulo 11. La restricción del acceso a las personas o áreas infectadas mediante **cuarentena** ayudó a impedir la diseminación del virus de la viruela, lo que unido a una vacuna eficaz y a un programa de vacunación mundial permitió la eliminación del virus.

El conocimiento de las características epidemiológicas del microorganismo ayuda a determinar la posibilidad de exposición y a identificar a las personas con riesgo de infectarse. Esto incluye la forma de diseminación, el vector (si existe), la distribución geográfica y la presencia estacional del microorganismo, así como la influencia de la salud, la genética, los hábitos y el estilo de vida personales, que aumentan el riesgo de infección y de enfermedad. Preguntar a un paciente si ha viajado recientemente se ha convertido en una pregunta clave a la hora de establecer el diagnóstico y es una indicación de la globalización de la enfermedad.

Resumen

Es importante entender que los conocimientos sobre el mundo microbiano experimentan una evolución continua. Del mismo modo que los primeros microbiólogos basaron sus descubrimientos en los principios establecidos por sus predecesores, las generaciones presentes y futuras continuarán descubriendo nuevos microorganismos, nuevas enfermedades y nuevos tratamientos. Los capítulos que siguen pretenden proporcionar los fundamentos básicos para ampliar los conocimientos sobre los microorganismos y las enfermedades que provocan.

2: El microbioma humano en los estados de salud y enfermedad

Hasta el momento del nacimiento, el feto humano vive en un entorno muy protegido y prácticamente estéril; sin embargo, esta situación cambia rápidamente cuando el lactante está expuesto a bacterias, arqueas, hongos y virus procedentes de la madre, de otros contactos próximos y del entorno. En los años siguientes se formarán comunidades de organismos (**microbiota** o **flora normal** [tabla 2.1]) en la superficie de la piel, las fosas nasales, la cavidad bucal, los intestinos y el aparato genitourinario. El objetivo de este capítulo es conocer la participación de estas comunidades en las funciones metabólicas e inmunitarias de las personas sanas, los factores que regulan la composición de estas comunidades y cómo las alteraciones de estas comunidades pueden dar lugar a enfermedades.

Tabla 2.1

Glosario de términos

Término	Definición
Microbiota	Comunidad de microorganismos que viven en el interior y exterior del individuo; puede variar mucho dependiendo del entorno y los nichos del huésped en estados de salud y enfermedad
Flora normal	Microbiota
Microbioma	Conjunto de genomas microbianos que aparecen en la microbiota
Microbioma central	Especies microbianas compartidas habitualmente entre diversas personas en partes del cuerpo específicas; aunque generalmente están representadas por un escaso número de especies, forman la mayor proporción de la población microbiana
Microbioma secundario	Especies microbianas que contribuyen a la diversidad específica de los individuos en partes del cuerpo concretas; habitualmente están presentes en cantidades proporcionalmente pequeñas
Redundancia funcional	Funciones necesarias (p. ej., metabolismo de nutrientes, regulación de la respuesta inmunitaria) que realizan los diversos miembros de la microbiota
Diversidad taxonómica	Número variable de especies que forman la microbiota
Proteómica	Estudio de los productos proteicos de la población del microbioma
Metabolómica	Estudio de la actividad metabólica de la población del microbioma
Prebiótico	Ingrediente alimentario que estimula la proliferación de uno o más miembros de la microbiota
Probiótico	Microorganismo vivo que, cuando se ingiere, se cree que ofrece beneficios al huésped

Proyecto Microbioma Humano

Nuestro conocimiento actual del **microbioma** tiene sus raíces en el éxito de la finalización del Proyecto Genoma Humano, que fue un programa internacional de 13 años de duración iniciado en 1990 que determinó las secuencias de los aproximadamente 3.000 millones de nucleótidos que componen los 23.000 genes codificadores de proteínas que forman el ácido desoxirribonucleico (ADN) humano. De manera muy similar a los intentos de enviar un hombre a la Luna, el principal legado de este trabajo fue el desarrollo de tecnologías que permiten la generación y el análisis de grandes cantidades de datos de secuenciación de ADN y ácido ribonucleico (ARN).

El Proyecto Genoma Humano se siguió del Proyecto Microbioma Humano, que fue un estudio multinacional de 5 años de duración para analizar la composición genética de las poblaciones microbianas que viven en el interior y en la superficie de los adultos sanos **(microbioma)**. Para poner en perspectiva la complejidad de este programa se estima que las células bacterianas superan a las células humanas del huésped en una proporción de 10:1 y que la población bacteriana aporta al menos 300 veces más genes formadores de proteínas específicas.

El Proyecto Microbioma Humano se puso en marcha en 2007 con la recogida de muestras de la nariz, la boca, la piel, el intestino y la vagina de voluntarios adultos sanos. Se identificaron los microorganismos mediante la secuenciación de regiones específicas del gen 16S del ARN ribosómico, y la información sobre el contenido génico de toda la población se determinó mediante la secuenciación de todo el genoma de un grupo de muestras. Estos análisis mostraron que hay una importante variación en la composición de especies y de genes de unas personas a otras y en diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, las bacterias que colonizan el intestino son diferentes de las que hay en la boca, la piel y otras partes del cuerpo. La parte del cuerpo con la mayor diversidad taxonómica y genética fue el intestino, y la vagina fue la menos compleja. Diversos microentornos, como distintas regiones de la boca, el intestino, la superficie cutánea y la vagina, también tenían su propio microbioma específico (fig. 2.1).

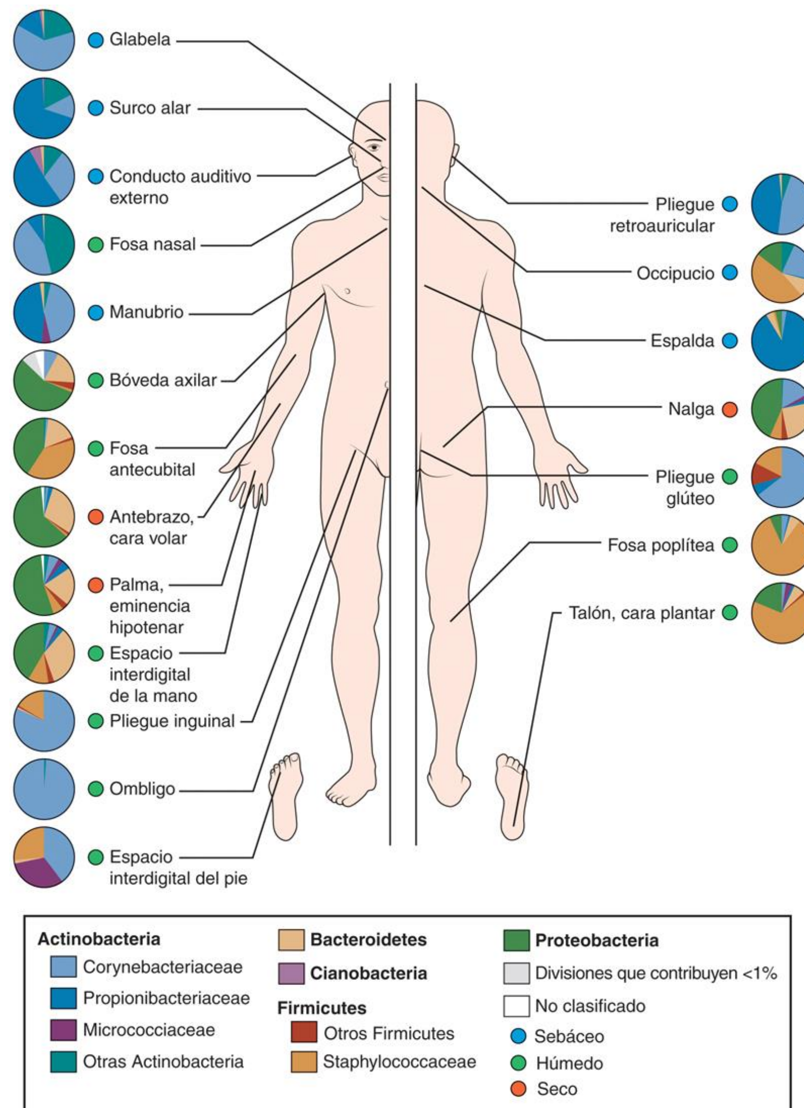


FIG. 2.1 Distribución topográfica de las bacterias en regiones de la piel. Como en otras partes del cuerpo, la distribución del microbioma cutáneo depende del microentorno de la zona de la que se ha obtenido la muestra, como superficies sebáceas u oleosas *(círculos azules)*, húmedas *(círculos verdes)* y secas y planas *(círculos naranja)*. (De Grice, E., Segre, J., 2011. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 9:244-253.)

Microbioma central

La mayoría de las personas comparten un **microbioma nuclear,** que se define arbitrariamente como las especies que están presentes en una localización específica en al menos el 95% de las personas. Los máximos números de especies compartidas están presentes en la boca, seguida por la nariz, el intestino y la piel, y el menor número de especies compartidas se encuentra en la vagina. Además, los pequeños números de especies que forman el microbioma nuclear son las especies más numerosas, que representan la mayor parte de la población total, mientras que la porción restante de la población **(microbioma secundario)** está formada por pequeñas cantidades de muchas especies que pueden no estar ampliamente compartidas por diversas personas. Esto implicaría que los miembros del microbioma nuclear tienen una importancia fundamental porque aportan funciones esenciales que se deben conservar para mantener unas actividades metabólicas e inmunitarias normales, y que las funciones que aporta el microbioma secundario también tienen una importancia fundamental, aunque pueden ser aportadas por diversos microorganismos. En otras palabras, aunque hay una gran variación de especies de unas personas a otras, hay menos variación en la composición genética de cada parte del cuerpo. La **diversidad taxonómica** de una población es elevada, aunque las propiedades funcionales están muy conservadas **(redundancia funcional)** en los microbiomas asociados al estado de salud. Esto no es sorprendente si se tiene en consideración que el microbioma es una comunidad que mantiene una relación simbiótica con su huésped, aportando funciones metabólicas necesarias, estimulando la inmunidad innata e impidiendo la colonización por patógenos no deseados. Por tanto, puede haber variaciones interpersonales del microbioma en personas sanas siempre que se satisfagan las funciones necesarias.

Evolución del microbioma y flora normal

La **flora normal** de una parte concreta del cuerpo está formada por una comunidad específica de microbiota nuclear y secundaria que ha evolucionado mediante una relación simbiótica con el huésped y una relación competitiva con otras especies. El huésped ofrece un lugar que colonizar, nutrientes y cierta protección frente a especies no deseadas (respuestas inmunitarias innatas). Los microorganismos aportan funciones metabólicas necesarias, estimulan la inmunidad innata y reguladora e impiden la colonización por patógenos no deseados (fig. 2.2). La capacidad de tolerar la cantidad de oxígeno o la falta de esta (estado de oxidorreducción) y el pH y la concentración de sales, además de la fijación de minerales esenciales y la captación y el metabolismo de los nutrientes disponibles, determinan el número y la naturaleza de las especies que pueblan una parte del cuerpo. Las bacterias anaerobias o anaerobias facultativas colonizan la mayoría de las partes del cuerpo debido a la falta de oxígeno en zonas como la boca, el intestino y el aparato genitourinario.

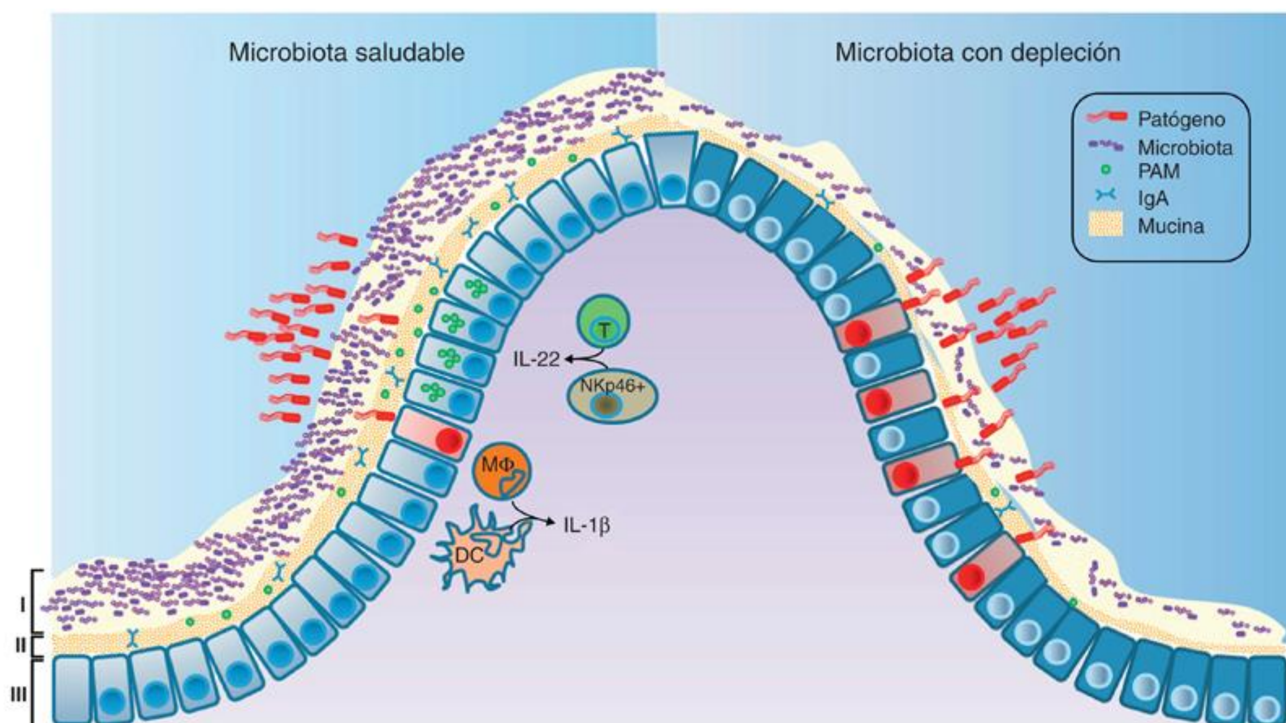


FIG. 2.2 Protección por la microbiota intestinal frente a las infecciones intestinales. I) La saturación de los puntos de colonización y el consumo de nutrientes limitan el acceso de los patógenos a los tejidos del huésped; II) la microbiota ceba la inmunidad innata mediante la estimulación de la producción de mucina, inmunoglobulina A *(IgA)* y péptidos antimicrobianos *(PAM);* III) la microbiota estimula la expresión de interleucina 22 *(IL-22)*, que aumenta la resistencia del epitelio, y de la producción de IL-1β, que favorece la atracción de células inflamatorias. (De Khosravi, A., Mazmanian, S., 2013. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr Opin Microbiol* 16:221-227.)

La composición de la microbiota depende de la higiene personal (p. ej., uso de jabón, desodorantes, colutorios, exfoliación cutánea, enemas, duchas vaginales), la alimentación, la fuente del agua de bebida, los fármacos (especialmente antibióticos) y la exposición a toxinas ambientales. Beber agua de pozo o agua clorada del suministro de una ciudad, o consumir una alimentación que incluye más o menos fibra, azúcar o grasas, puede seleccionar diferentes bacterias intestinales debido a su capacidad de utilizar los minerales (p. ej., hierro) y los nutrientes esenciales. La alteración del entorno con alimentos o fármacos también puede modificar la microbiota (fig. 2.3). Estos cambios pueden ser aceptables si se mantienen el microbioma y las propiedades funcionales básicas del microbioma, aunque pueden producir enfermedades si se pierden estas funciones. Históricamente, la principal preocupación con el uso de antibióticos de amplio espectro era la selección de bacterias resistentes; sin embargo, la alteración del microbioma y la pérdida de funciones esenciales deberían ser problemas más preocupantes.

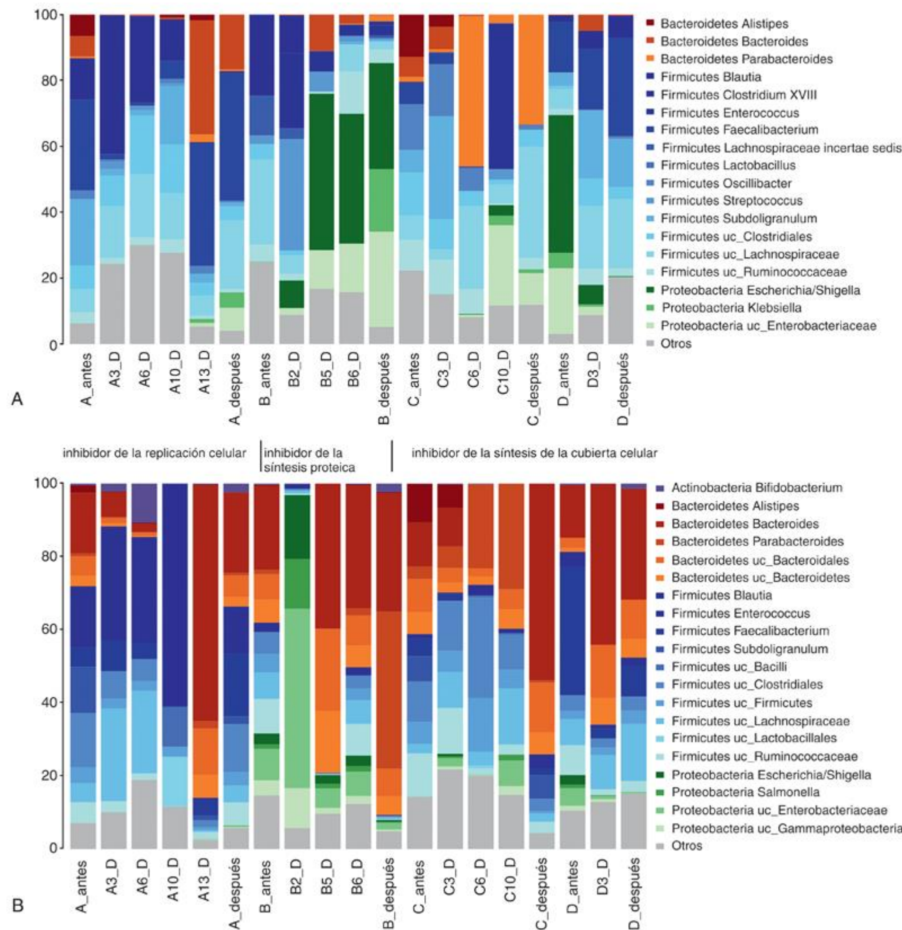


FIG. 2.3 Efecto de los antibióticos sobre la microbiota intestinal. Se obtuvieron muestras de heces de cuatro pacientes tratados con antibióticos: paciente A, moxifloxacino; paciente B, penicilina + clindamicina; paciente C, cefazolina seguida por ampicilina/sulbactam y paciente D, amoxicilina. Se utilizaron muestras de heces obtenidas antes, durante (p. ej., 3 D es el día 3 del tratamiento) y después del tratamiento para evaluar la microbiota total. Se indican los cambios tanto durante el tratamiento como después de su finalización. (A) Microbiota total (gen de ARNr 16S). (B) Microbiota activa metabólicamente (transcritos de ARNr 16S). (De Perez-Cobas, A.E., Artacho, A., Knecht, H., et al., 2013. Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. *PLoS One* 8:e80201.)

De las aproximadamente 200 especies únicas de bacterias que colonizan el intestino, la mayoría pertenecen a los filos Actinobacteria (p. ej., *Bifidobacterium*), Bacteroidetes (p. ej., *Bacteroides*) y Firmicutes (p. ej., *Eubacterium, Ruminococcus, Faecalibacterium, Blautia*). Debe señalarse que no se reconoció la importancia de muchas de estas bacterias antes de que se utilizara la secuenciación génica para identificar y cuantificar la microbiota intestinal. En el colon, algunas bacterias libran una guerra entre especies para establecer su nicho con bacteriocinas (p. ej., las colicinas producidas por *Escherichia coli*), otras proteínas antibacterianas y metabolitos que impiden la proliferación de otras especies. Estas moléculas también benefician al huésped mediante la eliminación de bacterias invasoras, como *Salmonella, Shigella, Clostridium difficile, Bacillus cereus* y otros patógenos. Las bacterias también deben resistir a los péptidos antimicrobianos y la inmunoglobulina A producida por el huésped y liberada hacia el intestino.

El metabolismo de los nutrientes tiene una importancia fundamental en la relación simbiótica entre el huésped humano y los microorganismos. Las bacterias del intestino humano son responsables de metabolizar carbohidratos complejos (como la celulosa) para dar ácidos grasos de cadena pequeña como acetato, propionato y butirato, que se pueden transportar y utilizar fácilmente en las células de nuestro cuerpo. Estos ácidos también limitan la proliferación de bacterias indeseadas. Otras bacterias se nutren de los carbohidratos, las mucinas que tapizan el epitelio o los aceites liberados con nuestro sudor. Bacteroidetes y Firmicutes son más eficientes que otros microorganismos en la degradación de carbohidratos complejos, incluyendo los compuestos de la pared de las células vegetales (celulosa, pectina y xilano), además de carbohidratos derivados del huésped, como los que están unidos a las mucinas o los sulfatos de condroitina de la capa mucosa protectora del intestino. Los aumentos en la proporción de estas bacterias en el microbioma intestinal pueden llevar a una mayor eficiencia en el almacenamiento de los subproductos metabólicos. Esto puede ser útil en poblaciones malnutridas y en pacientes con enfermedades debilitantes, como el cáncer, o puede producir obesidad en poblaciones bien nutridas.

Importancia del microbioma en estados de enfermedad

Si el microbioma normal caracteriza la salud, las alteraciones en el microbioma pueden implicar una enfermedad; esta es una relación que tan solo ahora estamos empezando a comprender. En 1884, Robert Koch y Friedrich Loeffler definieron la relación entre un microorganismo y una infección. Los **postulados de Koch** se basaban en el concepto de un microorganismo: una enfermedad. La investigación sobre el microbioma ha introducido un nuevo concepto (la enfermedad producida por una comunidad de microorganismos y no por una única especie de bacterias), y la influencia se extiende más allá de las enfermedades «infecciosas» tradicionales para incluir trastornos inmunitarios y metabólicos como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la diabetes de tipo 2 y la enfermedad celíaca. Ahora estamos en los albores de una nueva era en la redefinición del concepto de las enfermedades infecciosas.

La alteración de la microflora normal (denominada habitualmente **disbiosis**) puede producir enfermedades por la eliminación de microorganismos necesarios o porque permite la proliferación de bacterias perjudiciales. Por ejemplo, después de la exposición a antibióticos y la supresión de la flora intestinal normal, *C. difficile* puede proliferar y expresar enterotoxinas, lo que produce inflamación del colon **(colitis asociada a antibióticos).** Otra enfermedad del colon, la **colitis ulcerosa,** se asocia a mayor concentración de bacterias productoras de sulfatasas que degradan la mucina, lo que causa degradación del revestimiento mucoso protector de la pared intestinal y estimulación de respuestas inmunitarias e inflamatorias. Las personas con una microbiota intestinal que degrada con más eficiencia los carbohidratos complejos interiorizan estos nutrientes, en lugar de eliminarlos; son susceptibles a la **obesidad** y tienen predisposición a síndromes metabólicos como la **diabetes de tipo 2.** No todos los pacientes predispuestos genéticamente a la **enfermedad celíaca,** que es una enteropatía de mecanismo inmunitario precipitada por la exposición a las proteínas del gluten, tienen síntomas. La microbiota intestinal de la mayoría de las personas está formada por bacterias capaces de digerir los glútenes, lo que puede ser suficiente para proteger a estas personas con predisposición genética. Si no están presentes estas bacterias, se puede producir la enfermedad. Los cambios del microbioma cutáneo se asocian a progresión a **infecciones crónicas de heridas** y empeoramientos episódicos de **dermatitis atópica.** La alteración del microbioma vaginal desde relativamente pocos microorganismos predominantes hasta una población mixta y heterogénea se asocia a progresión a **vaginitis.**

Diagnóstico y terapéutica

El conocimiento de la influencia de la disbiosis sobre la evolución de las enfermedades puede llevar tanto a pruebas diagnósticas avanzadas como a nuevos caminos para la intervención terapéutica. De la misma forma que la presencia de *Salmonella* o *Shigella* indica enfermedad, los cambios en la diversidad y la composición de la microflora fecal también pueden indicar susceptibilidad o inicio de la enfermedad. El ejemplo más evidente es la enfermedad por *C. difficile,* que es una enfermedad clínica precedida por depleción de la flora normal debido al uso de antibióticos. Debe señalarse que a los pacientes con infecciones crónicas y recurrentes por *C. difficile* se les trata con éxito mediante la repoblación del intestino con trasplantes de heces del cónyuge o un familiar próximo sanos, o con muestras de heces creadas artificialmente y formadas por una compleja mezcla de microorganismos fecales aerobios y anaerobios.

Otras alteraciones más sutiles en el microbioma intestinal pueden predecir la aparición de enfermedades como **enterocolitis necrosante (ECN),** enfermedad inflamatoria intestinal y tendencia a la obesidad. La ECN es una enfermedad intestinal devastadora que afecta a lactantes prematuros. En muestras de heces obtenidas prospectivamente en lactantes menores de 29 semanas de edad gestacional que posteriormente presentaron ECN se observa una disbiosis evidente antes de la aparición de la enfermedad. Los lactantes con enfermedad de inicio temprano tienen predominio de Firmicutes (fundamentalmente *Staphylococcus*), mientras que los lactantes con ECN de inicio tardío tienen predominio de Enterobacteriaceae.

También se han descrito los efectos de las alteraciones del microbioma en relación con la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer colorrectal. La proliferación de bacterias como *Akkermansia muciniphila,* que producen sulfatasas que degradan la mucina, es responsable de la degradación del revestimiento de la pared intestinal. Además, un aumento de los miembros de la familia de anaerobios Prevotellaceae causa activación de la inflamación mediada por quimiocinas. Las cepas enterotoxigénicas de *Bacteroides fragilis* también pueden inducir respuestas inflamatorias mediadas por linfocitos T cooperadores que se asocian a colitis y son precursoras de hiperplasia colónica y tumores colorrectales. Por último, *Methanobrevibacter smithii,* un miembro poco importante del microbioma intestinal, aumenta la digestión de los glucanos de la alimentación por *B. thetaiotaomicron* y otras bacterias del microbioma nuclear intestinal, lo que lleva a la acumulación de grasa.

Puede que las alteraciones del microbioma que causan enfermedades no se caractericen por la presencia o ausencia de un microorganismo específico, porque más de un microorganismo puede proporcionar la función necesaria. Es probable que los diagnósticos futuros midan la presencia o ausencia de un producto génico específico **(proteómica)** o una función metabólica particular **(metabolómica).**

Probióticos

Los probióticos son mezclas de bacterias o levaduras que, cuando se ingieren, colonizan y proliferan en el intestino, aunque solo sea de forma transitoria. Los consumidores de probióticos creen que estos actúan reequilibrando el microbioma y funciones como el aumento de la digestión de los alimentos y la modulación de la respuesta inmunitaria innata del individuo. El motivo más frecuente por el que las personas utilizan probióticos de venta sin receta es para mejorar y mantener la función intestinal y regular y mejorar la tolerancia a la lactosa. Los probióticos habitualmente son bacterias grampositivas (p. ej., *Bifidobacterium, Lactobacillus*) y levaduras (p. ej., *Saccharomyces*). Muchos de estos microorganismos se encuentran en cápsulas para ingerir y como complementos alimentarios (p. ej., yogur, kéfir). Se han utilizado los probióticos para tratar la

diarrea asociada a *C. difficile* y la enfermedad inflamatoria intestinal, para conferir protección frente a la enfermedad por *Salmonella* y *Helicobacter pylori,* como tratamiento de la dermatitis atópica infantil y de enfermedades autoinmunitarias e incluso para la reducción de la caries dental, aunque no se ha demostrado la utilidad de los probióticos en muchas de estas enfermedades. Aunque los probióticos suelen ser complementos alimentarios seguros, muchos de ellos son ineficaces. La especie, la mezcla de especies y la dosis y la viabilidad de los microorganismos probióticos que conforman una formulación de probióticos influyen en su potencia, eficacia y utilidad terapéutica. Lo que está claro es que de forma muy similar al uso de mezclas artificiales complejas de microorganismos para tratar la enfermedad recurrente por *C. difficile,* es probable que los «probióticos inteligentes» diseñados cuidadosamente sean un complemento importante del tratamiento médico en el futuro.

Perspectiva

En un futuro próximo, con técnicas más rápidas y económicas de secuenciación del ADN, el análisis del microbioma de una persona puede llegar a ser una prueba rutinaria habitual para predecir y tratar una amplia variedad de enfermedades. Sin embargo, aún quedan por resolver diversas cuestiones: ¿podemos predecir la enfermedad en una persona monitorizando los cambios del microbioma?, ¿qué cambios son los más importantes, los de taxonomía o los de función genética?, ¿podemos prevenir o tratar enfermedades mediante el restablecimiento de un microbioma saludable?, ¿puede hacerse esto prescribiendo restitución con microorganismos específicos (p. ej., trasplante de heces) o con una mezcla universal (probióticos)?, ¿puede el uso de complementos metabólicos **(prebióticos)** favorecer que haya una microbiota saludable? y ¿el uso de los antibióticos será sustituido por el uso de tratamientos con «microbioma inteligente»? Otras preguntas son: ¿cuál es la importancia del genoma del huésped, los factores ambientales y nuestras prácticas higiénicas en la configuración del microbioma? y ¿cuáles serán los requisitos informáticos para guiar el diagnóstico o la terapéutica? Independientemente de las respuestas a estas y a otras preguntas, es seguro que estamos siendo testigos del comienzo de una nueva era en la microbiología que puede llegar a modificar radicalmente nuestro abordaje de la predicción, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.

Bibliografía

Blum H. The human microbiome. *Adv Med Sci*. 2017;62:414–420.

Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13:260–270.

Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, et al. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation?. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1452–1459.

David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559–563.

Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013;341:1237439.

Gevers D, Knight R, Petrosino JF, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol*. 2012;10:e1001377.

Grice E, Segre J. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol*. 2011;9:244–253.

Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486:215–221.

Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–214.

Li K, Bihan M, Methé BA. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of the human microbiome. *PLoS ONE*. 2013;8:e63139.

McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142:24–31.

Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet*. 2013;29:51–58.

Murray P. The Human Microbiome Project: the beginning and future status. *Ann Clin Microbiol*. 2013;16:162–167.

Perez-Cobas AE, Artacho A, Knecht H, et al. Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. *PLoS ONE*. 2013;8:e80201.

Petrof EO, Claud EC, Gloor GB, et al. Microbial ecosystems therapeutics: a new paradigm in medicine? Benef. *Microbes*. 2013;4:53–65.

Petschow B, Dore J, Hibberd P, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1306:1–17.

Shaffer M, Armstrong A, Phelan V, et al. Microbiome and metabolome data integration provides insights into health and disease. *Transl Res*. 2017;189:51–64.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304–1351.

Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, et al. Personalize gut mucosal colonization resistant to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*. 2018;174:1388–1405.

Preguntas

1. ¿Cuál es la relación entre el genoma humano y el material genético del microbioma?
2. Explique los conceptos de diversidad taxonómica y diversidad genética.
3. Explique el concepto de microbioma nuclear.
4. Presente tres ejemplos de alteraciones del microbioma (disbiosis) que se asocian a enfermedades específicas.

3: Esterilización, desinfección y antisepsia

Un aspecto importante del control de las infecciones es el conocimiento de los principios de la esterilización, la desinfección y la antisepsia (cuadro 3.1).

Cuadro 3.1 Definiciones

Antisepsia: uso de agentes químicos sobre la piel u otro tejido vivo para inhibir o eliminar los microorganismos; no está implícita ninguna acción esporicida.
Desinfección: uso de procedimientos físicos o agentes químicos para destruir la mayoría de las formas microbianas; pueden seguir siendo viables las esporas bacterianas y otros organismos relativamente resistentes (p. ej., micobacterias, virus, hongos); los desinfectantes se subdividen en agentes de nivel alto, intermedio y bajo.
Desinfectante de alto nivel: germicida que destruye todos los patógenos microbianos excepto grandes números de esporas bacterianas.
Desinfectante de bajo nivel: germicida que destruye la mayoría de las bacterias vegetativas y virus con envoltura lipídica y de tamaño medio.
Desinfectante de nivel intermedio: germicida que destruye todos los patógenos microbianos excepto las endosporas bacterianas.
Esterilización: uso de procedimientos físicos o agentes químicos para destruir todas las formas microbianas, incluyendo las esporas bacterianas.
Germicida: agente químico capaz de destruir microorganismos; incluye virucidas, bactericidas, esporicidas, tuberculocidas y fungicidas.

Esterilización

La esterilización es la destrucción total de todos los microorganismos, incluyendo las formas más resistentes, como las esporas bacterianas, las micobacterias, los virus sin envoltura (no lipídicos) y los hongos. Esto se puede conseguir con esterilizantes físicos, vapor de gas o esterilizantes químicos (tabla 3.1).

Tabla 3.1

Métodos de esterilización

Método	Concentración o nivel
ESTERILIZANTES FÍSICOS	
Vapor a presión	121-132 °C con duraciones variables
Filtración	Tamaño de poro de 0,22 a 0,45 µm; filtros HEPA
Radiación ultravioleta	Exposición variable a una longitud de onda de 254 nm
Radiación ionizante	Exposición variable a microondas o radiación gamma
ESTERILIZANTES CON VAPOR DE GAS	
Óxido de etileno	450-1.200 mg/l a 29-65 °C durante 2-5 horas
Vapor de peróxido de hidrógeno	30% a 55-60 °C
Gas plasma	Gas peróxido de hidrógeno altamente ionizado
ESTERILIZANTES QUÍMICOS	
Ácido peracético	0,2%
Glutaraldehído	2%

HEPA, recogida de partículas de alta eficiencia.

El **vapor saturado** a presión es un método de esterilización muy utilizado, económico, no tóxico y fiable. Son fundamentales tres parámetros: el tiempo de la exposición al vapor, la temperatura y la cantidad de humedad. El ciclo de esterilización más utilizado es el uso de vapor saturado calentado a 121 °C durante 15 minutos. Es sumamente importante mantener la temperatura adecuada, porque una disminución de 1,7 °C aumenta el tiempo de exposición necesario en un 48%. Si no hay humedad, entonces la temperatura debe llegar a 160 °C. La esterilización con calor seco precisa tiempos de exposición prolongados y daña muchos instrumentos, por lo que actualmente no se recomienda.

Se utiliza **óxido de etileno** gaseoso para esterilizar objetos sensibles a la temperatura o la presión. El tratamiento generalmente dura 4 horas y se deben airear los objetos esterilizados durante otras 12 horas para eliminar el gas tóxico antes de utilizarlos. Las regulaciones estrictas limitan su uso porque es inflamable, explosivo y carcinógeno para los animales de laboratorio. Por estos motivos se evita la esterilización con óxido de etileno si se dispone de alternativas aceptables.

Los vapores de **peróxido de hidrógeno** son esterilizantes eficaces debido a la naturaleza oxidante del gas. Este esterilizante se utiliza para la esterilización de instrumental. Una variación es la **esterilización con gas plasma,** en la que se vaporiza peróxido de hidrógeno y posteriormente se producen radicales libres reactivos con energía de frecuencias de microondas o de radio. Como se trata de un método de esterilización eficiente que no produce derivados tóxicos, la esterilización con gas plasma ha sustituido al óxido de etileno en muchas aplicaciones. Sin embargo, no se puede utilizar con materiales que absorben o reaccionan con el peróxido de hidrógeno.

También se han utilizado dos **esterilizantes químicos: ácido peracético** y **glutaraldehído.** El ácido peracético, un agente oxidante, tiene una actividad excelente y sus productos finales (ácido acético y oxígeno) no son tóxicos. Por el contrario, el uso de glutaraldehído plantea problemas de seguridad y se debe tener cuidado cuando se utilice este producto químico.

Desinfección

Los microorganismos también son destruidos por procedimientos de desinfección, aunque los más resistentes pueden sobrevivir. Lamentablemente, en ocasiones se intercambian los términos *desinfección* y *esterilización,* lo que puede generar cierta confusión. Esto se debe a que los procesos de desinfección se han clasificado en los niveles alto, intermedio y bajo. La desinfección de alto nivel generalmente se puede aproximar a la esterilización en cuanto a eficacia, mientras que las formas de esporas pueden sobrevivir a la desinfección de nivel intermedio y muchos microorganismos pueden seguir siendo viables cuando se los expone a desinfección de nivel bajo.

Incluso la clasificación de los desinfectantes (tabla 3.2) por su nivel de actividad es confusa. La eficacia de estos procedimientos depende de la naturaleza del objeto que se vaya a desinfectar, el número y la resistencia de los microorganismos contaminantes, la cantidad de materia orgánica presente (que puede inactivar el desinfectante), el tipo y la concentración del desinfectante y la duración y la temperatura de la exposición.

Tabla 3.2

Métodos de desinfección

Método	Concentración (nivel de actividad)
CALOR	
Calor húmedo	75-100 °C durante 30 min (alto)
LÍQUIDO	
Glutaraldehído	2-3,2% (alto)
Peróxido de hidrógeno	3-25% (alto)
Compuestos de cloro	100-1.000 ppm de cloro libre (alto)
Alcohol (etílico, isopropílico)	70-95% (intermedio)
Compuestos fenólicos	0,4-5,0% (intermedio/bajo)
Compuestos yodóforos	30-50 ppm de yodo libre por litro (intermedio)
Compuestos de amonio cuaternario	0,4-1,6% (bajo)

ppm, partes por millón.

Los **desinfectantes de alto nivel** se aplican a objetos utilizados en técnicas invasivas que no soportan los procedimientos de esterilización (p. ej., determinados tipos de endoscopios e instrumental quirúrgico con plástico u otros componentes que no se pueden esterilizar en autoclave). La desinfección de estos y otros objetos tiene su máxima eficacia si antes del tratamiento se limpia la superficie para eliminar la materia orgánica. Son ejemplos de desinfectantes de alto nivel el tratamiento con calor húmedo y el uso de líquidos como glutaraldehído, peróxido de hidrógeno, ácido peracético y compuestos de cloro.

Los **desinfectantes de nivel intermedio** (p. ej., alcoholes, compuestos yodóforos, compuestos fenólicos) se utilizan para limpiar superficies o instrumentos en los que es poco probable la contaminación por esporas bacterianas y otros microorganismos muy resistentes. Se trata de instrumentos y dispositivos semicríticos, entre los que se encuentran fibroendoscopios, laringoscopios, espéculos vaginales, circuitos de respiración para anestesia y otros objetos.

Los **desinfectantes de bajo nivel** (p. ej., compuestos de amonio cuaternario) se utilizan para tratar instrumentos y dispositivos no críticos, como manguitos de presión arterial, electrodos de electrocardiograma y estetoscopios. Aunque estos objetos entran en contacto con los pacientes, no penetran en las superficies mucosas ni en tejidos estériles.

El nivel de los desinfectantes utilizados para las superficies del entorno está determinado por el riesgo relativo que plantean estas superficies como reservorio de microorganismos patógenos. Por ejemplo, se debe utilizar un desinfectante de mayor nivel para limpiar la superficie de instrumentos contaminados con sangre que para limpiar superficies «sucias», como suelos, fregaderos y encimeras. La excepción a esta regla es si una superficie particular ha estado implicada en una infección nosocomial, como un cuarto de baño contaminado por *Clostridium difficile* (bacteria anaerobia formadora de esporas) o un fregadero contaminado por *Pseudomonas aeruginosa*. En estos casos se debe seleccionar un desinfectante con actividad adecuada frente al patógeno implicado.

Antisepsia

Los antisépticos (tabla 3.3) se utilizan para reducir el número de microorganismos que hay en las superficies cutáneas. Estos compuestos se seleccionan según su seguridad y su eficacia. En la tabla 3.4 se selecciona un resumen de sus propiedades germicidas. Los **alcoholes** tienen una actividad excelente frente a todos los grupos de microorganismos excepto las esporas y no son tóxicos, aunque tienden a secar la superficie cutánea porque eliminan lípidos. Tampoco tienen actividad residual y son inactivados por la materia orgánica. Por tanto, se debe limpiar la superficie de la piel antes de aplicar alcohol. Los **yodóforos** también son antisépticos cutáneos excelentes y tienen un rango de actividad similar al de los alcoholes. Son ligeramente más tóxicos para la piel que el alcohol, su actividad residual es escasa y son inactivados por la materia orgánica. Los yodóforos y los preparados de yodo se utilizan con frecuencia con alcoholes para desinfectar la superficie cutánea. La **clorhexidina** tiene una actividad antimicrobiana amplia, aunque destruye microorganismos a una velocidad mucho más lenta que el alcohol. Su actividad persiste, aunque la materia orgánica y los valores de pH elevados reducen su eficacia. La actividad del **paraclorometaxilenol** está limitada principalmente a bacterias grampositivas. Como no es tóxico y tiene actividad residual se ha utilizado en productos para el lavado de manos. El **triclosano** es activo frente a bacterias, pero no frente a otros muchos microorganismos. Es un antiséptico de uso habitual en jabones desodorantes y algunos dentífricos.

Tabla 3.3

Agentes antisépticos

Agente antiséptico	Concentración
Alcohol (etílico, isopropílico)	70-90%
Yodóforos	1-2 mg de yodo libre por litro; 1-2% de yodo disponible
Clorhexidina	0,5-4,0%
Paraclorometaxilenol	0,50-3,75%
Triclosano	0,3-2,0%

Tabla 3.4

Propiedades germicidas de los desinfectantes y antisépticos

Productos	Bacterias	Micobacterias	Esporas de bacterias	Hongos	Virus
DESINFECTANTES					
Alcohol	+	+	–	+	+/–
Peróxido de hidrógeno	+	+	+/–	+	+
Fenólicos	+	+	–	+	+/–
Cloro	+	+	+/–	+	+
Yodóforos	+	+/–	–	+	+
Glutaraldehído	+	+	+	+	+
Compuestos de amonio cuaternario	+/–	–	–	+/–	+/–
ANTISÉPTICOS					
Alcohol	+	+	–	+	+
Yodóforos	+	+	–	+	+
Clorhexidina	+	+	–	+	+
Paraclorometaxilenol	+/–	+/–	–	+	+/–
Triclosano	+	+/–	–	+/–	+

Mecanismos de acción

En el apartado siguiente se revisan brevemente los mecanismos mediante los cuales actúan los esterilizantes, desinfectantes y antisépticos de uso más habitual.

Calor húmedo

Los intentos de esterilizar objetos con agua hirviendo son ineficientes porque solo se puede mantener una temperatura relativamente baja (100 °C). De hecho, la formación de esporas por una bacteria habitualmente se demuestra hirviendo una solución de microorganismos y después subcultivando la solución. Los microorganismos vegetativos se destruyen cuando se los hierve, aunque las esporas siguen siendo viables. Por el contrario, el vapor a presión en un autoclave es una forma muy eficaz de esterilización; la mayor temperatura produce desnaturalización de las proteínas microbianas. La velocidad de destrucción de los microorganismos durante el procesado en un autoclave es rápida, aunque depende de la temperatura y la duración de la esterilización en autoclave, el tamaño del autoclave, el caudal de vapor, la densidad y el tamaño de la carga y la colocación de la carga en la cámara. Se debe tener cuidado de no crear bolsillos de aire, que inhiben la penetración del vapor en la carga. En general, la mayoría de los autoclaves funcionan a 121-132 °C durante 15 minutos o más. La inclusión de preparados comerciales de esporas de *Bacillus stearothermophilus* puede ayudar a monitorizar la eficacia de la esterilización. Se coloca una ampolla con estas esporas en el centro de la carga, se extrae al final del procesado en el autoclave y se incuba a 37 °C. Si el proceso de esterilización es eficaz, se destruyen las esporas y los microorganismos no proliferan.

Óxido de etileno

El óxido de etileno es un gas incoloro (soluble en agua y en disolventes orgánicos de uso habitual) que se utiliza para esterilizar objetos sensibles al calor. El proceso de esterilización es relativamente lento y depende de la concentración del gas, la humedad relativa y el contenido de humedad del objeto que se vaya a esterilizar, el tiempo de exposición y la temperatura. El tiempo de exposición se reduce en un 50% por cada aumento al doble de la concentración de óxido de etileno. De igual manera, la actividad del óxido de etileno aumenta aproximadamente el doble con cada aumento de la temperatura de 10 °C. La esterilización con óxido de etileno es óptima en una humedad relativa de aproximadamente el 30%, con disminución de la actividad a valores mayores o menores de humedad. Esto es particularmente problemático si los microorganismos contaminados se han secado sobre una superficie o han sido liofilizados. El óxido de etileno ejerce su actividad esporicida mediante alquilación de los grupos hidroxilo, carboxilo, amino y sulfhidrilo terminales. Este proceso bloquea los grupos reactivos necesarios para muchos procesos metabólicos esenciales. Otros gases alquilantes potentes utilizados como esterilizantes son el formaldehído y la β-propiolactona. Como el óxido de etileno puede dañar tejidos viables se debe disipar el gas antes de que se pueda utilizar el objeto. Este tiempo de aireación generalmente dura 16 horas o más. La eficacia de la esterilización se monitoriza con la prueba de esporas de *B. subtilis*.

Aldehídos

Como el óxido de etileno, los aldehídos ejercen su efecto mediante alquilación. Los dos aldehídos mejor conocidos son el **formaldehído** y el **glutaraldehído,** que se pueden utilizar como esterilizantes o desinfectantes de alto nivel. El gas formaldehído se puede disolver en agua, creándose una solución llamada formalina. Las concentraciones bajas de formalina son bacteriostáticas (es decir, inhiben los microorganismos pero no los destruyen), mientras que las concentraciones mayores (p. ej., del 20%) pueden destruir todos los microorganismos. La combinación de formaldehído con alcohol puede incrementar esta actividad microbicida. La exposición de la piel o las membranas mucosas al formaldehído puede ser tóxica y los vapores pueden ser carcinógenos. Por estos motivos, el formaldehído se utiliza poco en la actualidad en contextos asistenciales. El glutaraldehído es menos tóxico para tejidos viables, aunque puede seguir produciendo quemaduras en la piel y en las membranas mucosas. El glutaraldehído es más activo a valores de pH alcalino («activado» por el hidróxido de sodio), aunque es menos estable. El glutaraldehído también es inactivado por la materia orgánica, por lo que se deben limpiar primero los objetos que se han de tratar.

Productos oxidantes

Los ejemplos de oxidantes incluyen ozono, ácido peracético y peróxido de hidrógeno, y este último es el que se utiliza con más frecuencia. El **peróxido de hidrógeno** destruye de manera eficaz la mayoría de las bacterias a una concentración del 3 al 6% y todos los microorganismos, incluyendo esporas, a concentraciones mayores (del 10 al 25%). La forma oxidante activa no es el peróxido de hidrógeno, sino el radical hidroxilo libre que se forma por la descomposición del peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno se utiliza para desinfectar implantes de plástico, lentes de contacto y prótesis quirúrgicas.

Halógenos

Los halógenos, como los compuestos que contienen yodo o cloro, se utilizan mucho como desinfectantes. Los **compuestos de yodo** son los halógenos más eficaces de que se dispone para la desinfección. El yodo es un elemento muy reactivo que precipita proteínas y oxida enzimas esenciales. Es microbicida frente a prácticamente todos los microorganismos, como bacterias formadoras de esporas y micobacterias. La concentración y el pH de la solución de yodo afectan a su actividad microbicida, aunque la eficiencia de las soluciones de yodo aumenta en medio ácido porque se libera más yodo libre. El yodo actúa más rápidamente que otros compuestos halógenos y que los compuestos de amonio cuaternario. Sin embargo, la actividad del yodo se puede reducir en presencia de algunos compuestos orgánicos e inorgánicos, como suero, heces, líquido

ascítico, esputo, orina, tiosulfato de sodio y amoníaco. El yodo elemental se puede disolver en yoduro de potasio acuoso o en alcohol, o se puede formar un complejo con un transportador. Este último compuesto se denomina *yodóforo* (yodo, «yodo»; -foro, «transportador»). La povidona yodada (yodo formando un complejo con polivinilpirrolidona) es el que más se utiliza y es relativamente estable y atóxico para los tejidos y las superficies metálicas, aunque es costoso en comparación con otras soluciones de yodo.

Los **compuestos de cloro** también se utilizan mucho como desinfectantes. Las soluciones acuosas de cloro ejercen rápidamente su acción bactericida, aunque no se han definido sus mecanismos de acción. Puede haber tres formas de cloro en el agua: cloro elemental (Cl_2), que es un agente oxidante potente, ácido hipocloroso (HOCl) e ion de hipoclorito (OCl_2). El cloro también se combina con amoníaco y con otros compuestos nitrogenados para formar cloraminas o compuestos *N*-cloro. El cloro puede ejercer su efecto por la oxidación irreversible de los grupos sulfhidrilo de enzimas esenciales. Se piensa que los hipocloritos interactúan con componentes citoplasmáticos para formar compuestos *N*-cloro tóxicos que interfieren con el metabolismo celular. La eficacia del cloro es inversamente proporcional al pH, de manera que se observa mayor actividad con niveles de pH ácidos. Esto es congruente con la mayor actividad asociada al HOCl que a la concentración de OCl_2. La actividad de los compuestos de cloro también aumenta con la concentración (p. ej., un aumento al doble de la concentración da lugar a una disminución del 30% del tiempo necesario para la destrucción) y la temperatura (p. ej., una reducción del tiempo hasta la destrucción de los microorganismos del 50 al 65% con un aumento de la temperatura de 10 °C). La materia orgánica y los detergentes alcalinos pueden reducir la eficacia de los compuestos de cloro. Estos compuestos tienen una buena actividad germicida, aunque los microorganismos formadores de esporas son de 10 a 1.000 veces más resistentes al cloro que las bacterias vegetativas.

Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos (germicidas) se utilizan con poca frecuencia como desinfectantes. Sin embargo, tienen interés histórico porque se utilizaron como patrón comparativo para evaluar la actividad de otros compuestos espermicidas. El cociente de la actividad germicida de un compuesto en estudio respecto a la de una concentración especificada de fenol daba el coeficiente de fenol. Un valor de 1 indicaba una actividad equivalente, más de 1 indicaba una actividad menor que la del fenol y menos de 1 indicaba una actividad mayor que la del fenol. Las limitaciones de esta prueba incluyen que el fenol no es esporicida a temperatura ambiente (aunque sí es esporicida a temperaturas próximas a 100 °C) y tiene una actividad escasa frente a virus que no contienen lípidos. Esto es comprensible porque se piensa que el fenol actúa desorganizando las membranas que contienen lípidos, lo que lleva a la salida del contenido celular. Los compuestos fenólicos son activos frente a las micobacterias, que normalmente son resistentes, porque la pared celular de estos microorganismos tiene una concentración muy elevada de lípidos. La exposición de los compuestos fenólicos a compuestos alcalinos reduce significativamente su actividad, mientras que la halogenación de los compuestos fenólicos incrementa su actividad. La introducción de grupos alifáticos o aromáticos en el núcleo de los fenoles halógenos también incrementa su actividad. Los bisfenoles son dos compuestos fenólicos unidos entre sí. La actividad de estos compuestos también se puede potenciar mediante halogenación. Un ejemplo de bisfenol halogenado es el **hexaclorofeno,** que es un antiséptico con actividad frente a bacterias grampositivas.

Compuestos de amonio cuaternario

Los compuestos de amonio cuaternario están formados por cuatro grupos orgánicos unidos covalentemente a nitrógeno. La actividad germicida de estos compuestos catiónicos está determinada por la naturaleza de los grupos orgánicos y la mayor actividad se observa con compuestos que tienen grupos de 8 a 18 átomos de carbono de longitud. Los ejemplos de compuestos de amonio cuaternario incluyen **cloruro de benzalconio** y **cloruro de cetilpiridinio.** Estos compuestos actúan desnaturalizando las membranas celulares, con lo que se liberan los componentes intracelulares. Los compuestos de amonio cuaternario son bacteriostáticos a concentraciones bajas y bactericidas a concentraciones elevadas; sin embargo, microorganismos como *Pseudomonas, Mycobacterium* y el hongo *Trichophyton* son resistentes a estos compuestos. De hecho, algunas cepas de *Pseudomonas* pueden proliferar en soluciones de amonio cuaternario. Muchos virus y todas las esporas bacterianas también son resistentes. Los detergentes iónicos, la materia orgánica y la dilución neutralizan los compuestos de amonio cuaternario.

Alcoholes

La actividad germicida de los alcoholes se incrementa al aumentar la longitud de la cadena (máximo de cinco a ocho átomos de carbono). Los alcoholes utilizados con más frecuencia son **etanol** e **isopropanol.** Estos alcoholes ejercen rápidamente su actividad bactericida frente a bacterias vegetativas, micobacterias, algunos hongos y virus que contienen lípidos. Lamentablemente, los alcoholes no son activos frente a las esporas bacterianas y tienen una actividad escasa frente a algunos hongos y los virus que no contienen lípidos. La actividad es mayor en presencia de agua. Por tanto, el alcohol al 70% es más activo que el alcohol al 95%. El alcohol es un desinfectante habitual de las superficies cutáneas y, seguido por el tratamiento con un yodóforo, es muy eficaz para tal fin. Los alcoholes también se utilizan para desinfectar objetos como termómetros.

Bibliografía

Block SS. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. Second ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1977.

Brody TM, Larner J, Minneman KP. *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*. Third ed. St. Louis: Mosby; 1998.

Widmer A, Frei R. Decontamination, disinfection, and sterilization. In: Versalovic J, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Tenth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2011.

Preguntas

1. Defina los términos siguientes y dé tres ejemplos de cada uno de ellos: esterilización, desinfección y antisepsia.
2. Defina los tres niveles de desinfección y dé ejemplos de cada uno de ellos. ¿Cuándo se utilizaría cada uno de los tipos de desinfectante?
3. ¿Qué factores influyen en la eficacia de la esterilización con calor húmedo, calor seco y óxido de etileno?
4. Presente ejemplos de cada uno de los siguientes desinfectantes y de su mecanismo de acción: compuestos de yodo, compuestos de cloro, compuestos fenólicos y compuestos de amonio cuaternario.

Sección 2: Principios generales del diagnóstico de laboratorio

4: Microscopia y cultivo in vitro

La base de la microbiología se creó en 1676 cuando Anton van Leeuwenhoek observó bacterias en el agua utilizando uno de los primeros microscopios. No fue hasta casi 200 años después cuando Pasteur consiguió cultivar bacterias en el laboratorio en un medio de cultivo compuesto de extractos de levaduras, azúcar y sales de amonio. En 1881, Hesse utilizó agar que consiguió en la cocina de su mujer para solidificar este medio en las placas elaboradas por Petri, lo que permitió cultivar colonias macroscópicas de bacterias. A lo largo de los años, los microbiólogos han vuelto a la cocina para crear cientos de medios de cultivo que actualmente se emplean en los laboratorios de microbiología clínica. Aunque las pruebas que permiten la detección rápida de los antígenos microbianos y las pruebas moleculares basadas en los ácidos nucleicos han sustituido a la microscopia y los medios de cultivo en la detección de muchos gérmenes, la capacidad de observar los microorganismos mediante microscopia y de cultivarlos en el laboratorio sigue teniendo una gran importancia en los laboratorios clínicos. En muchas enfermedades, estas técnicas siguen siendo los métodos definitivos para identificar la causa de una infección. Este capítulo ofrecerá una visión de conjunto de las técnicas más utilizadas para la microscopia y el cultivo, y se presentarán detalles más específicos en los capítulos dedicados al diagnóstico de laboratorio en las secciones sobre los microorganismos individuales.

Microscopia

En general, la microscopia se utiliza en microbiología para dos fines básicos: la detección inicial de microorganismos y su identificación preliminar o definitiva. El estudio microscópico de las muestras clínicas se utiliza para detectar células bacterianas, elementos fúngicos, parásitos (huevos, larvas o formas adultas) y aglutinaciones virales (inclusiones víricas) presentes en las células infectadas. Las propiedades morfológicas características se pueden utilizar para la identificación preliminar de la mayoría de las bacterias, y se utilizan para la identificación definitiva de muchos hongos y parásitos. La detección microscópica de microorganismos teñidos con anticuerpos marcados con colorantes fluorescentes u otros marcadores ha sido muy útil para la identificación específica de muchos microorganismos. Se utilizan cinco métodos microscópicos generales (cuadro 4.1).

Cuadro 4.1 Métodos microscópicos

- Microscopia de campo claro (óptica)
- Microscopia de campo oscuro
- Microscopia de contraste de fases
- Microscopia fluorescente
- Microscopia electrónica

Métodos microscópicos

Microscopia de campo claro (óptica)

Los componentes básicos de los microscopios ópticos son una fuente de luz que se utiliza para iluminar la muestra colocada en una platina, un condensador para enfocar la luz en la muestra y dos sistemas de lentes (**objetivo** y **ocular**) que se utilizan para ampliar la imagen de la muestra. En la microscopia de campo claro, la muestra se ve mediante transiluminación, de manera que la luz procedente del condensador atraviesa la muestra. Después se amplía la imagen, primero por la lente del objetivo y después por la lente del ocular. La ampliación total de la imagen es el producto de las ampliaciones de las lentes del objetivo y del ocular. Habitualmente se utilizan tres lentes del objetivo diferentes: bajo aumento (aumento de 10 veces), que se puede utilizar para explorar una muestra; alto aumento en seco (40 veces), que se utiliza para buscar microorganismos grandes como parásitos y hongos filamentosos; e inmersión en aceite (100 veces), que se utiliza para observar bacterias, levaduras (fase unicelular de los hongos) y los detalles morfológicos de los microorganismos y las células de mayor tamaño. Las lentes del ocular amplían aún más la imagen (generalmente de 10 a 15 veces). Por tanto, el uso de una lente de inmersión en aceite (100 veces) con una lente ocular de 10 veces proporciona una ampliación total de 1.000 veces, que suele ser necesaria para visualizar las bacterias en una muestra.

La limitación de la microscopia de campo claro es la resolución de la imagen (es decir, la capacidad de distinguir que dos objetos están separados y que no son uno solo). La **capacidad de resolución** de un microscopio está determinada por la longitud de onda de la luz utilizada para iluminar el objeto y el ángulo de la luz que entra en la lente del objetivo (al que se

denomina **abertura numérica**). La capacidad de resolución es máxima cuando se interpone aceite entre la lente del objetivo (habitualmente la lente de 100 ×) y la muestra, porque el aceite reduce la dispersión de la luz. Los mejores microscopios de campo claro tienen una capacidad de resolución de aproximadamente 0,2 µm, lo que permite ver la mayoría de las bacterias, pero no los virus. Aunque la mayoría de las bacterias y los microorganismos de mayor tamaño se pueden ver mediante microscopia de campo claro, los **índices de refracción** de los microorganismos y el fondo son similares. Por tanto, los microorganismos se deben teñir con un colorante para poder observarlos o se debe utilizar un método microscópico alternativo.

Microscopia de campo oscuro

En los microscopios de campo oscuro se utilizan las mismas lentes del objetivo y del ocular que en los microscopios de campo claro; sin embargo, se utiliza un **condensador** especial que impide que la luz transmitida ilumine directamente la muestra. Solo la luz oblicua y dispersa llega a la muestra y atraviesa los sistemas de las lentes, lo que hace que la muestra esté muy iluminada sobre un fondo negro. La ventaja de este método es que la capacidad de resolución de la microscopia de campo oscuro es significativamente mayor que la de la microscopia de campo claro (es decir, 0,02 µm en comparación con 0,2 µm), lo que posibilita la detección de bacterias muy delgadas, como *Treponema pallidum* (microorganismo causal de la sífilis) y el género *Leptospira* (leptospirosis). La desventaja de este método es que la luz pasa alrededor de los microorganismos y no los atraviesa, lo que dificulta el estudio de su estructura interna.

Microscopia de contraste de fases

La microscopia de contraste de fases permite examinar los detalles internos de los microorganismos. En esta forma de microscopia, como se hacen pasar haces de luz paralelos a través de objetos de densidades diferentes, la longitud de onda de un haz se «desfasa» en relación con el otro haz de luz (es decir, el haz que atraviesa el material más denso se retrasa más que el otro). Mediante el uso de **anillos anulares** en el condensador y en las lentes del objetivo se amplifican las diferencias de fases, de modo que la luz en fase parece más brillante que la luz fuera de fase. Esto crea una imagen tridimensional del microorganismo o de la muestra y permite un análisis más detallado de las estructuras internas.

Microscopia fluorescente

Algunos compuestos, denominados **fluorocromos,** pueden absorber la luz ultravioleta o ultraazul de longitud de onda corta y emitir energía con una longitud de onda visible y mayor. Aunque algunos microorganismos tienen fluorescencia natural **(autofluorescencia),** la microscopia fluorescente habitualmente supone la tinción de los microorganismos con colorantes fluorescentes, y después su estudio con un microscopio fluorescente de diseño especial. El microscopio utiliza una lámpara de vapor de mercurio, de un halógeno o de xenón a presión elevada que emite una longitud de onda de luz más corta que la que emiten los microscopios de campo claro tradicionales. Se utiliza una serie de filtros para bloquear el calor que genera la lámpara, eliminar la luz infrarroja y seleccionar la longitud de onda adecuada para excitar el fluorocromo. Posteriormente, la luz que emite el fluorocromo se amplifica con las lentes del objetivo y del ocular tradicionales. Los microorganismos y las muestras teñidos con fluorocromos aparecen brillantes sobre un fondo oscuro, aunque los colores varían dependiendo del fluorocromo seleccionado. El contraste entre el microorganismo y el fondo es suficientemente grande como para que se pueda realizar una búsqueda rápida del microorganismo con bajo aumento y después el material se explora con mayor aumento, una vez que se ha detectado fluorescencia.

Microscopia electrónica

Al contrario que otras formas de microscopia, en los microscopios electrónicos se utilizan **bobinas magnéticas** (y no lentes) para dirigir un haz de electrones desde un filamento de tungsteno a través de una muestra y hacia una pantalla. Dado que la longitud de onda en este caso es mucho más corta que la de la luz, la resolución y la ampliación mejoran drásticamente. Con microscopia electrónica se pueden ver partículas víricas individuales (en contraposición con los cuerpos de inclusión víricos). Las muestras habitualmente se tiñen o se recubren con iones metálicos para crear contraste. Hay dos tipos de microscopios electrónicos: **microscopios electrónicos de transmisión,** en los cuales los electrones, igual que la luz en los microscopios ópticos, atraviesan directamente la muestra, y **microscopios electrónicos de barrido,** en los que los electrones rebotan en la superficie de la muestra con un determinado ángulo y se genera una imagen tridimensional. Actualmente, la microscopia electrónica se usa más como herramienta de investigación que como método diagnóstico, y los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos, muy sensibles y específicos, son la principal prueba diagnóstica que se utiliza en la actualidad.

Métodos de estudio

Las muestras clínicas y las suspensiones de microorganismos se pueden colocar sobre un portaobjetos de vidrio y se pueden explorar con el microscopio (es decir, estudio directo de una preparación en fresco). Aunque con este método se pueden ver microorganismos grandes (p. ej., elementos fúngicos y parásitos) y material celular, el análisis de estructuras internas es con frecuencia difícil. La microscopia con contraste de fases puede superar algunos de estos problemas; de manera alternativa, una muestra o un microorganismo se pueden teñir con diferentes métodos (tabla 4.1).

Tabla 4.1

Preparaciones microscópicas y tinciones utilizadas en el laboratorio de microbiología clínica

Método de tinción	Principio y aplicaciones
ESTUDIO DIRECTO	
Preparación en fresco	La preparación no teñida se estudia mediante microscopia de campo claro, de campo oscuro o de contraste de fases
KOH al 10%	Se utiliza KOH para disolver el material proteináceo y facilitar la detección de elementos fúngicos que no se ven afectados por la solución alcalina fuerte. Se pueden añadir colorantes como azul de algodón lactofenol para aumentar el contraste entre los elementos fúngicos y el fondo
Tinta china	Modificación del procedimiento de KOH en el que se añade tinta china como material de contraste. El colorante se utiliza principalmente para detectar el género *Cryptococcus* en el líquido cefalorraquídeo y en otros líquidos corporales. La cápsula polisacárida del género *Cryptococcus* excluye la tinta, lo que crea un halo alrededor de la célula de la levadura
Yodo de Lugol	Se añade yodo a preparaciones en fresco de muestras de parasitología para mejorar el contraste de las estructuras internas; esto facilita la diferenciación entre las amebas y los leucocitos del huésped
TINCIONES DIFERENCIALES	
Tinción de Gram	La tinción más utilizada en el laboratorio de microbiología constituye la base para separar los principales grupos de bacterias (es decir, grampositivas y gramnegativas). Después de la fijación de la muestra a un portaobjetos de vidrio (mediante calentamiento o tratamiento con alcohol) se expone la muestra a violeta de cristal y después se añade yodo para formar el complejo con el colorante principal. Durante la decoloración con alcohol o acetona, el complejo queda retenido en las bacterias grampositivas, aunque se pierde en los microorganismos gramnegativos; los microorganismos gramnegativos retienen el colorante safranina (de aquí su color rojo). El grado en el que un microorganismo conserva el colorante depende del microorganismo, de las condiciones del cultivo y de las habilidades tintoriales del microscopista
Tinción de hematoxilina férrica	Se utiliza para la detección e identificación de protozoos fecales. Los huevos y las larvas de helmintos retienen demasiado colorante, por lo que se identifican con más facilidad en preparaciones en fresco
Metenamina de plata	En general se realiza en laboratorios de histología, no de microbiología. Se utiliza principalmente para la detección tintorial de elementos fúngicos en los tejidos, aunque también se pueden detectar otros microorganismos (como bacterias). La tinción de plata precisa habilidad, porque la tinción inespecífica puede hacer que no se puedan interpretar los portaobjetos
Tinción de azul de toluidina O	Se utiliza principalmente para la detección de microorganismos del género *Pneumocystis* en muestras respiratorias. Los quistes se tiñen de color rojo-azul a morado oscuro sobre un fondo de color azul claro. La tinción del fondo se elimina con un reactivo de sulfatación. Las células levaduriformes se tiñen y es difícil distinguirlas de las células de *Pneumocystis*. Los trofozoítos no se tiñen. Muchos laboratorios han sustituido esta tinción por tinciones fluorescentes específicas
Tinción tricrómica	Alternativa a la hematoxilina férrica para teñir protozoos. Los protozoos tienen citoplasmas de color azulado-verde a morado con núcleos rojos o morados-rojos y cuerpos de inclusión; el fondo de la muestra es verde
Tinción de Wright-Giemsa	Se utiliza para detectar parásitos sanguíneos, cuerpos de inclusión víricos y por clamidias y los géneros *Borrelia, Toxoplasma, Pneumocystis* y *Rickettsia*. Se trata de una tinción policromática que contiene una mezcla de azul de metileno, azur B y eosina Y. La tinción de Giemsa combina azul de metileno y eosina. Los iones de eosina tienen carga negativa y tiñen componentes básicos de las células, de color naranja a rosa, mientras que otros colorantes tiñen las estructuras ácidas de la célula con diversos tonos de azul a morado. Los trofozoítos de protozoos tienen el núcleo rojo y un citoplasma grisáceo-azul; las levaduras intracelulares y los cuerpos de inclusión habitualmente se tiñen de azul; las rickettsias, las clamidias y el género *Pneumocystis* se tiñen de morado
TINCIONES ACIDORRESISTENTES	
Tinción de Ziehl-Neelsen	Se utiliza para teñir micobacterias y otros microorganismos acidorresistentes. Los microorganismos se tiñen con carbolfucsina básica y resisten a la decoloración con soluciones de ácido-alcohol. Se realiza contratinción del fondo con azul de metileno. Los microorganismos aparecen de color rojo sobre un fondo azul claro. La captación de carbolfucsina precisa el calentamiento de la muestra (tinción acidorresistente caliente)
Tinción de Kinyoun	Tinción acidorresistente en frío (no precisa calentamiento). Mismo principio que la tinción de Ziehl-Neelsen
Auramina-rodamina	Mismo principio que otras tinciones acidorresistentes, excepto que se utilizan colorantes fluorescentes (auramina y rodamina) como tinción principal, y el permanganato de potasio (oxidante fuerte) actúa como contratinción e inactiva los colorantes de fluorocromo no unidos. Los microorganismos tienen fluorescencia amarillenta-verde sobre un fondo negro

Tinción acidorresistente modificada	Se utiliza un decolorante débil con cualquiera de las tres tinciones acidorresistentes señaladas. Mientras las micobacterias son muy acidorresistentes, otros microorganismos se tiñen más débilmente (p. ej., *Nocardia, Rhodococcus, Tsukamurella, Gordonia, Cryptosporidium, Isospora, Sarcocystis, Cyclospora*). Estos microorganismos se pueden teñir con más eficiencia usando un decolorante débil, los microorganismos que retienen este colorante se denominan parcialmente acidorresistentes
TINCIONES FLUORESCENTES	
Tinción de naranja de acridina	Se utiliza para detectar bacterias y hongos en muestras clínicas. El colorante se intercala en el ácido nucleico (natural y desnaturalizado). A pH neutro, las bacterias, los hongos y el material celular se tiñen de color rojizo-naranja. A pH ácido (4,0), las bacterias y los hongos siguen siendo de color rojizo-naranja, aunque el material de fondo se tiñe de color verdoso-amarillo
Tinción de auramina-rodamina	Igual que las tinciones acidorresistentes
Tinción de blanco de calcoflúor	Se utiliza para detectar elementos fúngicos y el género *Pneumocystis*. El colorante se une a la celulosa y la quitina de las paredes celulares; el microscopista puede mezclar el colorante con KOH (muchos laboratorios han sustituido la tinción tradicional de KOH por esta otra tinción)
Tinción directa con anticuerpos fluorescentes	Los anticuerpos (monoclonales o policlonales) forman complejos con moléculas fluorescentes. La unión específica a un microorganismo se detecta por la presencia de fluorescencia del microorganismo. La técnica ha sido útil para detectar muchos microorganismos (como *Streptococcus pyogenes, Bordetella, Francisella, Legionella, Chlamydia, Pneumocystis, Cryptosporidium, Giardia*, virus gripal, virus del herpes simple). La sensibilidad y la especificidad de la prueba dependen del número de microorganismos presentes en la muestra que se va a estudiar y la calidad de los anticuerpos utilizados en los reactivos

KOH, hidróxido de potasio.

Estudio directo

Los métodos de estudio directo son los más sencillos para preparar muestras para el estudio microscópico. La muestra se puede suspender en agua o suero salino **(preparación en fresco),** mezclada con un álcali para disolver el material de fondo **(método de hidróxido de potasio [KOH])** o mezclada con una combinación de un álcali y un colorante para generar contraste (p. ej., **azul de algodón lactofenol, yodo**). El colorante tiñe de manera inespecífica el material celular, lo que aumenta el contraste con el fondo y permite el estudio de las estructuras detalladas. Una variación es el **método de tinta china,** en el que la tinta oscurece el fondo y no la célula. Este método se utiliza para detectar cápsulas alrededor de microorganismos, como la levadura *Cryptococcus* (el colorante queda excluido por la cápsula, lo que crea un halo claro alrededor de la célula) y la bacteria encapsulada *Bacillus anthracis*.

Tinciones diferenciales

Se utilizan diversas tinciones diferenciales para teñir microorganismos específicos o componentes del material celular. La **tinción de Gram** es la tinción mejor conocida y más utilizada, y forma la base de la clasificación fenotípica de las bacterias; las levaduras también se pueden teñir con este método (las levaduras son grampositivas). Las tinciones de **hematoxilina férrica** y **tricrómica** son sumamente útiles para la identificación de parásitos protozoarios, y la tinción de **Wright-Giemsa** se utiliza para identificar parásitos sanguíneos y otros microorganismos seleccionados. Las tinciones como la metenamina de plata y el azul de toluidina O han sido sustituidas en gran medida por tinciones diferenciales más sensibles o técnicamente más fáciles de realizar, o por tinciones fluorescentes.

Tinciones acidorresistentes

Se utilizan al menos tres tinciones acidorresistentes diferentes, cada una de las cuales aprovecha el hecho de que algunos microorganismos conservan una tinción principal incluso después de exponerlos a agentes decolorantes potentes, como mezclas de ácidos y alcoholes. El método de **Ziehl-Neelsen** es el más antiguo que se utiliza, aunque precisa el calentamiento de la muestra durante el procedimiento de tinción. Muchos laboratorios han sustituido este método por el de la tinción acidorresistente en frío **(método de Kinyoun)** o por la tinción fluorocrómica **(método de auramina-rodamina).** El método del fluorocromo es la tinción de elección porque se puede estudiar rápidamente una gran superficie de la muestra simplemente buscando microorganismos fluorescentes sobre un fondo negro. Algunos microorganismos son «parcialmente acidorresistentes», de manera que conservan la tinción principal solo cuando se descoloran con una solución ácida débil. Esta propiedad es característica tan solo de algunos microorganismos (v. tabla 4.1), lo que hace que sea bastante útil para su identificación preliminar.

Tinciones fluorescentes

La tinción acidorresistente de auramina-rodamina es un ejemplo específico de una tinción fluorescente. También se han utilizado otros muchos colorantes fluorescentes para teñir muestras. Por ejemplo, se puede utilizar la **tinción de naranja de acridina** para teñir bacterias y hongos, y el **blanco de calcoflúor** tiñe la quitina de las paredes de las células fúngicas. Aunque la tinción de naranja de acridina tiene unas aplicaciones bastante escasas, la tinción de blanco de calcoflúor ha sustituido a las tinciones de KOH. Otro procedimiento es el estudio de muestras con anticuerpos específicos marcados con colorantes fluorescentes **(tinciones con anticuerpos fluorescentes).** La presencia de microorganismos fluorescentes es un método rápido tanto para la detección como para la identificación del microorganismo.

Cultivo *in vitro*

El éxito de los métodos de cultivo depende de la biología del microorganismo, del lugar de la infección, de la respuesta inmunitaria del paciente frente a esta y de la calidad del medio de cultivo. La bacteria *Legionella* es un patógeno respiratorio importante; sin embargo, nunca se consiguió cultivar hasta que se reconoció que su recuperación dependía de disponer de un medio enriquecido con hierro y L-cisteína. *Campylobacter,* un importante patógeno entérico, no se consiguió recuperar de las muestras de heces hasta que se incubó en medios altamente selectivos a 42 °C en una atmósfera microaerófila. *Chlamydia,* una importante bacteria responsable de enfermedades de transmisión sexual, es un patógeno intracelular obligado que debe cultivarse en células vivas. *Staphylococcus aureus,* que es la causa del síndrome del *shock* tóxico estafilocócico, produce la enfermedad mediante la liberación de una toxina hacia el sistema circulatorio. El hemocultivo siempre será negativo, mientras que el cultivo de la lesión en la que crece el microorganismo sí permite detectarlo. En muchas infecciones (p. ej., gastroenteritis, uretritis, faringitis), el germen responsable de la infección se asocia a otros muchos gérmenes que son parte de la flora microbiana normal de la región infectada. Se han desarrollado muchos medios de cultivo que permiten suprimir estos gérmenes existentes en condiciones normales y facilitan la detección de los que tienen importancia clínica. La inmunidad innata y adaptativa del paciente pueden suprimir el patógeno, de forma que con frecuencia se necesitan técnicas de cultivo muy sensibles. Del mismo modo, algunas infecciones se caracterizan por la existencia de relativamente pocos gérmenes. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes sépticos tienen menos de un germen por mililitro de sangre; por tanto, la recuperación de estos microorganismos en un hemocultivo tradicional precisa la inoculación de un gran volumen de sangre en caldos enriquecidos. Por último, se debe controlar cuidadosamente la calidad de los medios de cultivo para garantizar que su rendimiento se corresponde con el exigido.

Relativamente pocos laboratorios preparan en la actualidad sus propios medios de cultivo. La mayoría son producidos por empresas con experiencia en su fabricación. Aunque esto aporta evidentes ventajas, también implica que la mayoría de los medios de cultivo no sean «recientes». Esto no suele ser un problema, aunque puede condicionar la recuperación de algunos microorganismos de crecimiento difícil (p. ej., *Bordetella pertussis*). Por tanto, los laboratorios que realizan pruebas sofisticadas con frecuencia disponen de la capacidad de fabricar una cantidad limitada de medios de cultivo especializados. Se comercializan fórmulas deshidratadas de la mayoría de estos medios de cultivo, lo que permite esta fabricación con mínimas dificultades. Consúltense las referencias del apartado «Bibliografía» si se desea más información acerca de la elaboración y el control de calidad de los medios de cultivo.

Tipos de medios de cultivo

Los medios de cultivo se pueden clasificar en cuatro grupos generales: 1) medios no selectivos enriquecidos; 2) medios selectivos; 3) medios diferenciales, y 4) medios especializados (tabla 4.2). A continuación se resumen algunos ejemplos de estos medios.

Tabla 4.2

Tipos de medios de cultivo

Tipo	Medios de cultivo (ejemplos)	Objetivo
No selectivos	Agar sangre	Recuperación de bacterias y hongos
	Agar chocolate	Recuperación de bacterias, incluidas *Haemophilus* y *Neisseria gonorrhoeae*
	Agar Mueller-Hinton	Medio para estudio de la susceptibilidad bacteriana
	Caldo tioglicolato	Caldo enriquecido para las bacterias anaerobias
	Agar dextrosa de Sabouraud	Recuperación de hongos
Selectivos, diferenciales	Agar de MacConkey	Selectivo para las bacterias gramnegativas; diferencial para las especies que fermentan la lactosa
	Agar sal manitol	Selectivo para los estafilococos; diferencial para *Staphylococcus aureus*
	Agar xilosa-lisina-desoxicolato	Agar diferencial selectivo para *Salmonella* y *Shigella* en cultivos entéricos
	Medio de Lowenstein-Jensen	Selectivo para micobacterias
	Agar de Middlebrook	Selectivo para micobacterias
	CHROMagar	Selectivo, diferencial para bacterias seleccionadas y levaduras
	Agar inhibidor de hongos filamentosos	Selectivo para los hongos filamentosos

Especializados	Agar BCYE	Recuperación de *Legionella* y *Nocardia*
	Agar cistina-telurito	Recuperación de *Corynebacterium diphtheriae*
	Caldo de cultivo Lim	Recuperación de *Streptococcus agalactiae*
	Agar sorbitol de MacConkey	Recuperación de *Escherichia coli* O157
	Agar Regan Lowe	Recuperación de *Bordetella pertussis*
	Agar TCBS	Recuperación del género *Vibrio*

BCYE, extracto de levadura con carbón vegetal tamponado; *TCBS*, sacarosa, sales biliares, tiosulfato y citrato.

Medios de cultivo no selectivos enriquecidos

Estos medios están diseñados para permitir el crecimiento de la mayoría de los gérmenes que no necesitan unas condiciones exigentes. Los siguientes medios son algunos de los más empleados:

Agar sangre. Los laboratorios clínicos utilizan muchos tipos de medios de cultivo agar sangre. Estos medios contienen dos componentes fundamentales: un medio basal (p. ej., soja tripticasa, infusión de cerebro-corazón, base de *Brucella*) y sangre (de oveja, caballo, conejo). Se pueden añadir varios suplementos más para ampliar el número de gérmenes que se pueden cultivar en estos medios de cultivo.

Agar chocolate. Se trata de un agar modificado. Cuando se añade sangre o hemoglobina al medio de base calentado se vuelve marrón (de ahí su nombre). Este medio permite el crecimiento de la mayoría de las bacterias, incluidas algunas que no crecen en el agar sangre (es decir, *Haemophilus,* algunas cepas de *Neisseria* patógenas).
Agar Mueller-Hinton. Se trata de un medio recomendado para estudios convencionales de sensibilidad bacteriana a antibióticos. Su composición está bien definida e incluye extractos de ternera y caseína, sales, cationes divalentes y almidón soluble necesario para que los resultados sean reproducibles.
Caldo tioglicolato. Se trata de uno de los medios de cultivo de enriquecimiento empleados para recuperar cantidades pequeñas de bacterias aerobias y anaerobias. Se emplean diversos compuestos, pero la mayoría de las formulaciones incluyen caseína, glucosa, extracto de levadura, cisteína y tioglicolato de sodio. El suplemento de hemina y vitamina K mejora la recuperación de las bacterias anaerobias.
Agar dextrosa de Sabouraud. Se trata de un medio de cultivo enriquecido que contiene caseína y tejido animal digeridos suplementados con glucosa que se emplea para aislar hongos. Se han desarrollado diversas fórmulas, aunque la mayoría de los micólogos utilizan la que tiene baja concentración de glucosa y un pH neutro. Al reducir el pH y añadir antibióticos para inhibir las bacterias, este medio de cultivo puede ser selectivo de hongos.

Medios de cultivo selectivos y diferenciales

Los medios de cultivo selectivos se diseñan para poder recuperar gérmenes específicos que pueden estar presentes en una mezcla de otros gérmenes (p. ej., un patógeno entérico en las heces). Los medios se enriquecen con inhibidores que suprimen el crecimiento de los gérmenes no deseados. Estos medios se hacen diferenciales añadiendo ingredientes específicos que permiten la identificación del germen en una mezcla (p. ej., añadiendo lactosa y un indicador de pH para identificar los gérmenes que fermentan la lactosa). Los siguientes son ejemplos de medios de cultivo selectivos y diferenciales:

Agar de MacConkey. Se trata de un agar selectivo para las bacterias gramnegativas y diferencial para distinguir las bacterias que fermentan la lactosa y las que no. Este medio incluye peptonas digeridas, sales biliares, lactosa, rojo neutro y cristal violeta. Las sales biliares y el cristal violeta inhiben las bacterias grampositivas. Las bacterias que fermentan la lactosa producen ácidos, que precipitan las sales biliares y provocan un color rojo del indicador rojo neutro.
Agar sal manitol. Se trata de un medio de cultivo selectivo empleado para el aislamiento de estafilococos. El medio incluye extractos de caseína y tejidos animales digeridos, extracto de ternera, manitol, sales y rojo fenol. Los estafilococos pueden crecer en presencia de una elevada concentración de sal y *S. aureus* puede fermentar el manitol, lo que produce colonias de color amarillo en este agar.
Agar xilosa-lisina-desoxicolato. Se trata de un agar selectivo utilizado en la detección de *Salmonella* y *Shigella* en cultivos entéricos. Es un ejemplo de un abordaje muy inteligente para la detección de bacterias importantes en una mezcla compleja de bacterias insignificantes. El medio corresponde a un extracto de levaduras con xilosa, lisina, lactosa, sacarosa, desoxicolato de sodio, tiosulfato de sodio, citrato amónico férrico y rojo fenol. El desoxicolato de sodio inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias no patógenas. Las bacterias que crecen típicamente fermentan la lactosa, la sacarosa o la xilosa y dan lugar a colonias amarillas. *Shigella* no fermenta estos carbohidratos, de forma que sus colonias serán rojas. *Salmonella* fermenta la xilosa, pero también descarboxila la lisina y genera el producto alcalino diamino cadaverina. Este producto neutraliza los productos de fermentación de los ácidos, de manera que las colonias serán rojas. Dado que la mayor parte de *Salmonella* produce ácido sulfhídrico a partir del tiosulfato de sodio, las colonias se vuelven negras en presencia de citrato amónico férrico, lo que permite diferenciar *Salmonella* de *Shigella*.
Medio de Lowenstein-Jensen (LJ). Este medio, utilizado para aislar micobacterias, contiene glicerol, harina de patata, sales y huevos coagulados (para solidificar el medio). Se añade verde malaquita para inhibir las bacterias grampositivas.
Agar de Middlebrook. Este medio de cultivo de agar se emplea también para aislar micobacterias. Contiene nutrientes necesarios para el crecimiento de las micobacterias (es decir, sales, vitaminas, ácido oleico, albúmina, catalasa, glicerol, glucosa) y verde malaquita para inhibir las bacterias grampositivas. A diferencia del medio LJ, se solidifica con agar.

CHROMagar. Se trata de agares selectivos diferenciales utilizados para aislar e identificar especies distintas de bacterias (p. ej., *S. aureus,* bacterias entéricas) y levaduras. Un ejemplo del diseño de estos medios es el que se desarrolló para el género *Candida.* Este medio contiene cloranfenicol para inhibir las bacterias y una mezcla de sustratos cromogénicos especiales. Las distintas especies de *Candida* cuentan con enzimas que permiten emplear uno o más de los sustratos liberando el compuesto coloreado y generando colonias de colores. Por tanto, *Candida albicans* genera colonias verdes, *C. tropicalis* genera colonias moradas y *C. krusei* las genera rosadas.
Agar con inhibidor de hongos filamentosos. Este medio de cultivo es un compuesto selectivo enriquecido que se emplea para el aislamiento de hongos patógenos distintos de los dermatofitos. Se añade cloranfenicol para suprimir el crecimiento de las bacterias contaminantes.

Medios especializados

Se han creado muchos medios de cultivo especializados distintos para detectar gérmenes específicos, que pueden ser exigentes o que se presentan mezclados con muchos otros. Los más empleados se describen en los capítulos relativos a cada germen concreto de esta obra.

Cultivo celular

Algunas bacterias y todos los virus son **gérmenes intracelulares estrictos,** de forma que solo se pueden cultivar en células vivas. En 1949 John Franklin Enders describió una técnica para cultivar células de mamífero y aislar el virus de la poliomielitis. Esta técnica se ha ampliado para poder cultivar la mayoría de los gérmenes intracelulares estrictos. Los cultivos celulares pueden ser células que crecen y se dividen sobre una superficie (es decir, una **monocapa de células**) o células suspendidas en un medio de cultivo. Algunos cultivos celulares están bien establecidos y se pueden mantener de forma indefinida. Estos medios están disponibles comercialmente. Otros cultivos celulares se deben preparar inmediatamente antes de infectarlos con bacterias o virus y no se pueden mantener en el laboratorio más de unos pocos ciclos de división **(cultivos celulares primarios).** La entrada a las células se suele regular por la existencia de receptores específicos, de forma que se puede emplear la capacidad diferencial de infectar líneas celulares específicas para predecir la identidad de una bacteria o virus. En los próximos capítulos se aporta más información sobre el uso de cultivos celulares.

Bibliografía

Chapin K. Principles of stains and media. In: Murray P, ed. *Manual of Clinical Microbiology.* Ninth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007.

Murray P, Shea Y. *ASM Pocket Guide to Clinical Microbiology*. Third ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2004.

Snyder J, Atlas R. *Handbook of Media for Clinical Microbiology*. Second ed. Boca Raton, Fla: CRC Press; 2006.

Wiedbrauk D. Microscopy. In: Versalovic J, ed. *Manual of Clinical Microbiology.* Tenth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2011.

Zimbro M, Power D. *Difco and BBL Manual: Manual of Microbiological Culture Media*. Sparks, Md: Becton Dickinson and Company; 2003.

Preguntas

1. Explique los principios que subyacen a la microscopia de campo claro, de campo oscuro, de contraste de fases y microscopia electrónica. Dé un ejemplo en el que se podría utilizar cada uno de los métodos.
2. Enumere ejemplos de exploración microscópica directa, tinciones diferenciales, tinciones acidorresistentes y tinciones fluorescentes.
3. Enumere tres factores que influyen en el éxito del cultivo.
4. Cite tres ejemplos de medios de cultivo no selectivos enriquecidos.
5. Cite tres ejemplos de medios de cultivo selectivos diferenciales.

5: Diagnóstico molecular

Al igual que las pruebas que quedan en la escena del crimen, el ácido desoxirribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN) o las proteínas de un agente infeccioso de una muestra clínica se pueden utilizar para ayudar a identificarlo. En muchos casos, el agente se puede detectar e identificar aunque no se haya podido aislar en cultivo o detectar por medios inmunológicos. Además, las técnicas moleculares como la secuenciación de ácidos nucleicos y el análisis de proteínas mediante espectrometría de masas están reemplazando rápidamente a los métodos tradicionales como las pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias y hongos aislados en cultivo.

El contenido de este capítulo suele presentarse en obras específicas, por lo que aquí solo se ofrece una visión general de los métodos y las aplicaciones del diagnóstico molecular. Los métodos abarcan técnicas para la detección de ácidos nucleicos y proteínas microbianos, que se aplican en la detección, identificación o caracterización de los microorganismos. La detección de microorganismos (virus, bacterias, hongos y parásitos) se realiza principalmente de forma directa con muestras clínicas, mientras que la identificación y caracterización puede efectuarse en muestras clínicas o con microorganismos aislados en cultivo. En la tabla 5.1 se resumen ejemplos del uso de las pruebas de diagnóstico molecular.

Tabla 5.1

Ejemplos de aplicaciones de las pruebas de diagnóstico molecular

Prueba	Análisis molecular	Diagnóstico alternativo
Pruebas para IN	SASM, SARM	Cultivo más sensible, pero más lento
	Clostridium difficile	Posibilidad de inmunoanálisis, pero insensible; prueba molecular de elección
	Bacterias gramnegativas resistentes a carbapenem	Cultivo más sensible, pero más lento
Pruebas de salud reproductiva	*Chlamydia trachomatis*	Cultivo tisular o serología; prueba molecular de elección
	Neisseria gonorrhoeae	Cultivo; prueba molecular de elección
	Trichomonas vaginalis	Cultivo o microscopia; prueba molecular de elección
	Streptococcus del grupo B	Cultivo; prueba molecular de elección
	Vaginosis bacteriana	Microscopia; prueba molecular de elección
Paneles múltiples moleculares	Infecciones respiratorias (bacterias, virus)	Cultivo o inmunoanálisis para virus y bacterias seleccionados; prueba molecular de elección para la mayoría de los microorganismos
	Infecciones entéricas (bacterias, virus, parásitos)	Cultivo o inmunoanálisis para bacterias seleccionadas; inmunoanálisis para virus seleccionados; prueba molecular de elección para la mayoría de los microorganismos
	Hemocultivo positivo (bacterias, levaduras)	Identificación rápida mediante MALDI; las pruebas moleculares complementan el cultivo (no lo sustituyen)
	Meningitis (bacterias, virus)	No hay alternativa para virus; complementa el cultivo para bacterias (no lo sustituye)
Pruebas víricas basadas en la sangre	VIH	Inmunoanálisis; prueba molecular de elección
	Virus de la hepatitis (A, B, C)	Inmunoanálisis; prueba molecular de elección
	VPH	Citología; prueba molecular de elección
	Varios virus	Prueba molecular de elección
Varias pruebas	*Mycobacterium tuberculosis*	Cultivo y/o microscopia
	Streptococcus del grupo A	Sustituye a los inmunoanálisis o al cultivo

IN, infección nosocomial; *MALDI*, desorción/ionización con láser asistida por matriz; *SARM*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; *SASM*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana; *VPH*, virus del papiloma humano.

Sondas de ácidos nucleicos no amplificados

Los oligonucleótidos de ADN o ARN (generalmente con una longitud menor de 50 nucleótidos) marcados con moléculas señalizadoras se unen a secuencias complementarias específicas de ácido nucleico microbiano para la detección del microorganismo en una muestra clínica o para la identificación del microorganismo aislado en cultivo. Para que estas sondas sean útiles, debe haber un gran número de la secuencia diana. Por lo general, estas técnicas no se usan para la detección

directa de microorganismos en muestras clínicas, porque la sensibilidad de la prueba es demasiado baja (es decir, hay demasiado pocos microorganismos para una detección fiable). Sin embargo, se pueden utilizar para identificar microorganismos aislados en cultivo, como micobacterias, hongos dimórficos y virus, porque estarán presentes en gran cantidad. Otro uso de las sondas moleculares es la detección de secuencias específicas amplificadas por los métodos que se enumeran a continuación.

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos

Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos (NAA, *nucleic acid amplification*) se utilizan ampliamente en la actualidad en laboratorios clínicos para la detección directa de patógenos en muestras clínicas. Se han desarrollado varios métodos de NAA, pero aquí solo se describen los cuatro más utilizados: reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y modificaciones de la PCR, amplificación mediada por transcripción (TMA, *transcription-mediated amplification*), amplificación por desplazamiento de cadena (SDA, *strand displacement amplification*) y amplificación mediada por bucle (LAMP, *loop-mediated amplification*).

Reacción en cadena de la polimerasa

La ADN polimerasa se utiliza para sintetizar una secuencia específica de ADN microbiano (secuencia diana). Dos cebadores de oligonucleótidos flanquean el ADN bicatenario que se va a secuenciar mediante la unión a las cadenas complementarias del ADN. La amplificación se produce al calentar el ADN para separar las dobles cadenas, tras lo que se enfría la reacción para permitir que los cebadores se unan a las dos cadenas de ADN y después se elongan las secuencias a partir de los cebadores con la ADN polimerasa. Este ciclo de calentamiento, enfriamiento y polimerización se desarrolla a través de varios ciclos, en cada uno de los cuales aumenta exponencialmente el número de copias del ADN diana (fig. 5.1). La PCR es la técnica de NAA más utilizada en laboratorios clínicos para la detección de patógenos en muestras clínicas. También hay diversas variantes de la PCR. La **PCR con transcriptasa inversa** (RT-PCR, *reverse transcriptase-PCR*) se desarrolló para amplificar dianas de ARN. La **PCR anidada** aumenta la sensibilidad de la PCR al realizar dos reacciones de amplificación secuenciales utilizando dos pares de cebadores y de reacciones de PCR. El primer par de cebadores se usa para una amplificación de PCR tradicional. El segundo par de cebadores amplifica una secuencia interna del producto de la primera reacción. Este proceso aumenta tanto la sensibilidad como la especificidad de la amplificación de la PCR. La **PCR múltiple** utiliza múltiples pares de cebadores para amplificar múltiples dianas génicas de forma simultánea. La **PCR en tiempo real** permite tanto la amplificación de la secuencia del ácido nucleico diana como la detección simultánea del producto de amplificación, lo que reduce el tiempo para detectar una reacción positiva.

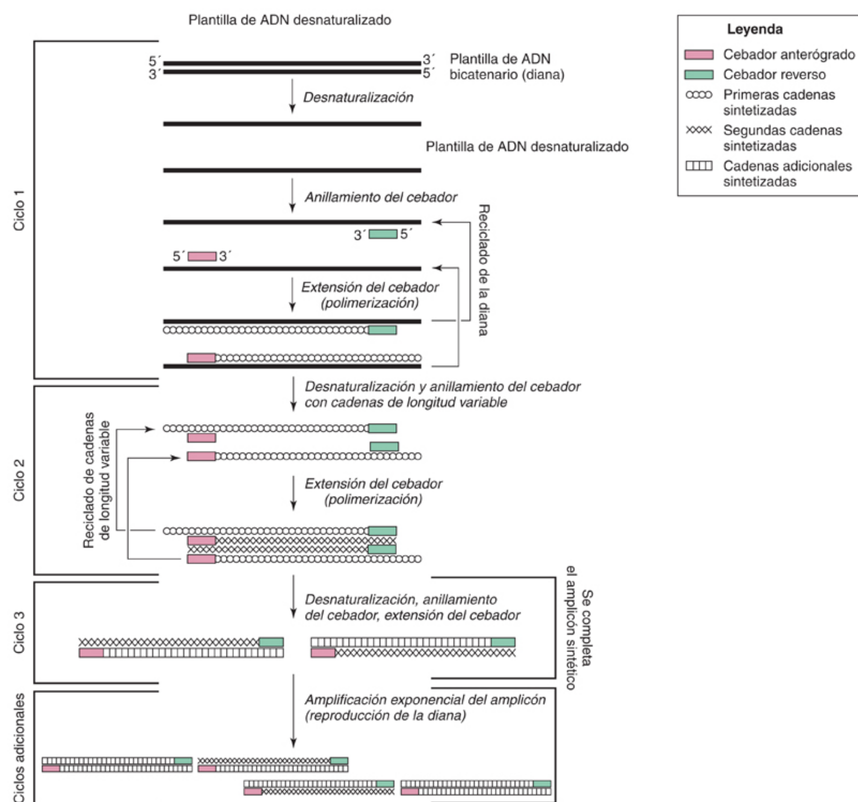


FIG. 5.1 Amplificación de la diana mediante reacción en cadena de la polimerasa. (De Wolk, D., Mitchell, S., Patel, R., 2001. Principles of molecular microbiology testing methods. *Infect Dis Clin North Am* 15 (4) [Fig. 1].)

Amplificación mediada por transcripción

La TMA es un método isotérmico (realizado a temperatura constante) de amplificación del ARN. El ARN diana se transcribe en un ADN complementario (ADNc), tras lo que se transcriben copias de ARN utilizando la ARN polimerasa (fig. 5.2). Las ventajas de la TMA son su cinética rápida, la eliminación de la necesidad de calentamiento y de enfriamiento con un termociclador, así como la ausencia de necesidad de desnaturalizar el producto de ARN monocatenario antes de la detección. Un inconveniente de esta técnica es su rendimiento relativamente escaso con dianas de ADN.

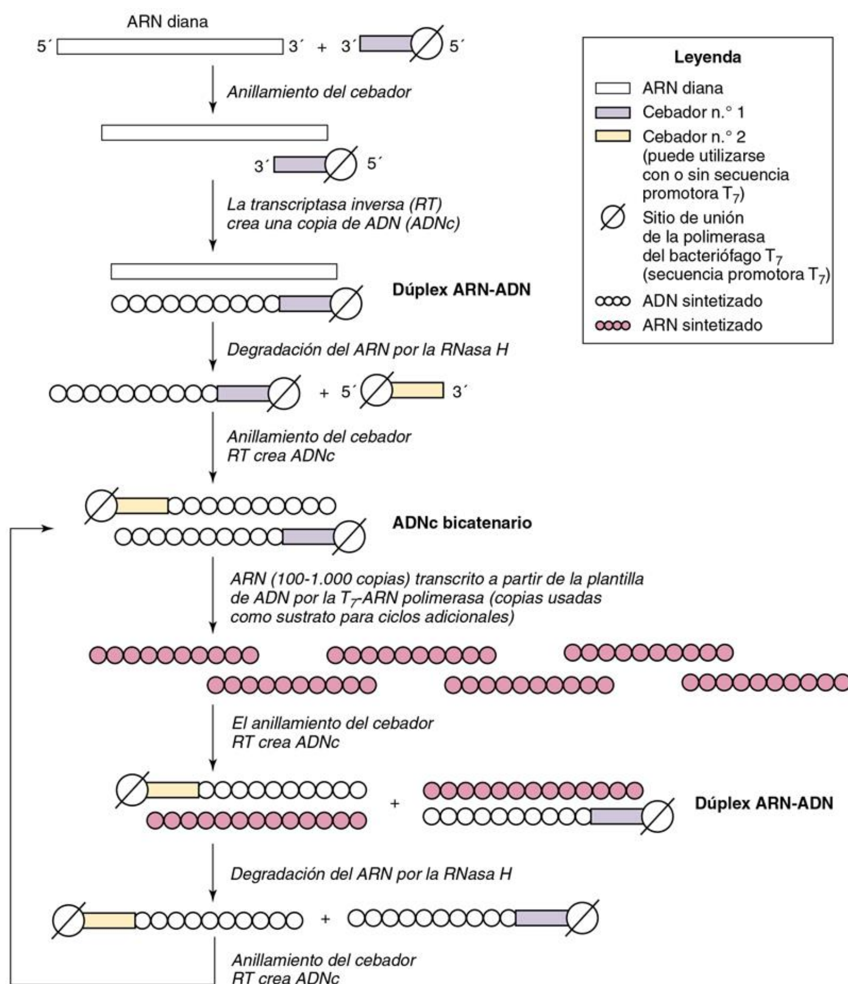


FIG. 5.2 Amplificación de la diana basada en la transcripción. (De Wolk, D., Mitchell, S., Patel, R., 2001. Principles of molecular microbiology testing methods. *Infect Dis Clin North Am* 15 (4) [Fig. 6].)

Amplificación por desplazamiento de cadena

La SDA es un método de amplificación isotérmico para la detección de secuencias específicas de ARN y ADN (fig. 5.3). La diana de ADN bicatenario (o híbrido ADN-ARN) se desnaturaliza y después se hibrida con dos pares de cebadores. El primer par de cebadores de amplificación se hibrida en el extremo 5′ de la secuencia diana y contiene una secuencia para una endonucleasa de restricción. El segundo par de cebadores se une justo fuera del extremo 3′ de la secuencia diana. Las cadenas complementarias se elongan simultáneamente, lo que crea copias bicatenarias de la secuencia diana. La amplificación de la diana se produce cuando la endonucleasa crea un corte en el extremo 5′ y después la ADN polimerasa se une al sitio de corte y sintetiza una nueva cadena a la vez que desplaza la cadena 3′. La repetición de este proceso provoca la amplificación exponencial de la secuencia diana. Esta amplificación isotérmica tiene una sensibilidad muy elevada, pero se puede producir una hibridación inespecífica del cebador en mezclas complejas de microorganismos.

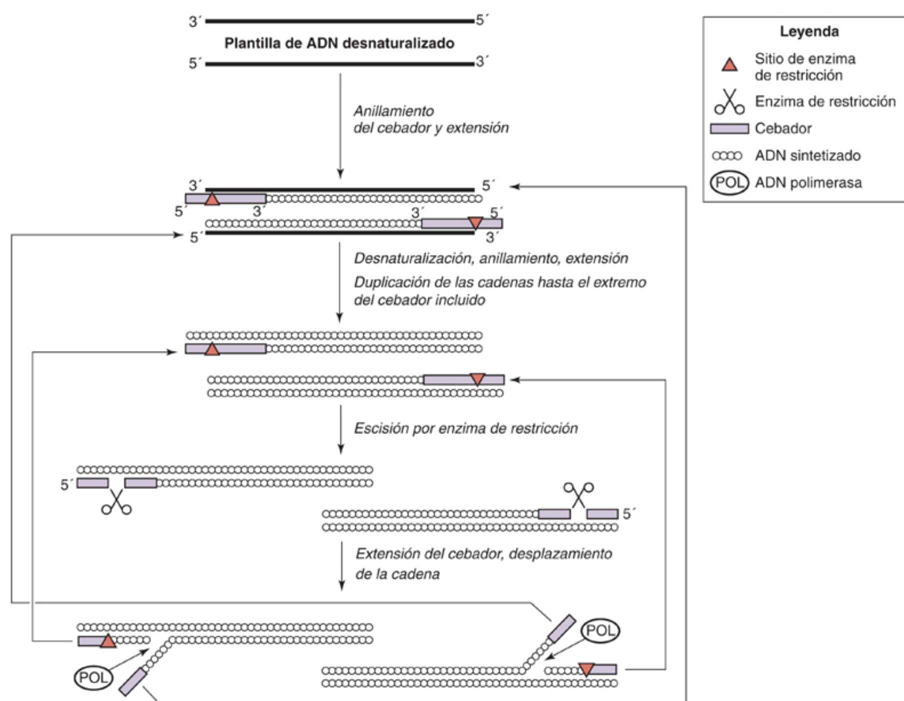


FIG. 5.3 Amplificación de la diana basada en el desplazamiento de la cadena. (De Wolk, D., Mitchell, S., Patel, R., 2001. Principles of molecular microbiology testing methods. *Infect Dis Clin North Am* 15 (4) [Fig. 7].)

Amplificación mediada por bucle

La LAMP es una variación isotérmica de la SDA en la que se usan 4-6 pares de cebadores para amplificar la secuencia diana de ADN o ARN. Los productos amplificados se monitorizan en tiempo real midiendo la turbidez del precipitado de pirofosfato de magnesio producido durante la reacción de amplificación. Este método de amplificación es particularmente atractivo, porque es rápido y no requiere un instrumental caro.

Análisis de ácidos nucleicos

De forma muy parecida a las letras, las palabras, las frases y los párrafos de un libro, las secuencias de ácidos nucleicos del ADN y el ARN cuentan una historia sobre las capacidades genéticas de un microorganismo aislado. Al nivel más superficial, se puede seleccionar una secuencia de ADN o ARN para identificar un microorganismo hasta el nivel de género o especie, o para caracterizar un gen que codifique un marcador de virulencia o la resistencia a los antibióticos. A un nivel más profundo, las secuencias de ADN se pueden utilizar para subtipificar un microorganismo con fines epidemiológicos. En esta sección se describen las técnicas más utilizadas para la identificación y la subtipificación epidemiológica de los microorganismos.

Secuenciación de ácidos nucleicos

La secuenciación puede subdividirse en secuenciación dirigida, en la que se secuencia una región específica de ADN o ARN, y la secuenciación del genoma completo (WGS, *whole-genome sequencing*), en la que se secuencia todo el genoma del microorganismo. La secuenciación dirigida se utiliza sobre todo para identificar un microorganismo o para detectar un gen de virulencia o un gen de resistencia a antibióticos, mientras que la WGS se emplea para la subtipificación o genotipificación de los microorganismos. La secuenciación de los genes de ARN ribosómico es un procedimiento frecuente para la identificación definitiva de bacterias y hongos, porque las porciones de estos genes están muy conservadas y son útiles para la identificación hasta el nivel de género, mientras que otras secuencias de los genes de ARN ribosómico son específicas de especie. Asimismo, la comparación de las secuencias genómicas de bacterias individuales es un método frecuente para evaluar su grado de relación. Con cada replicación, se introduce una o más mutaciones en los genomas de la descendencia bacteriana. Por tanto, cuantas más mutaciones (polimorfismos de un solo nucleótido [SNP, *single nucleotide polymorphisms*]) existan en los genomas, más distante será la relación entre los dos microorganismos. Este procedimiento se ha convertido en el patrón de oro para la investigación de los brotes infecciosos. Sin embargo, aunque el proceso de WGS, incluida la secuenciación de los fragmentos de ácidos nucleicos largos, seguida de su ensamblaje en genomas completos, se ha convertido en algo relativamente simple y barato en los últimos años, la mayoría de los laboratorios todavía no tienen experiencia técnica para utilizar estas herramientas. Por tanto, se utilizan otros métodos diversos para la clasificación epidemiológica. Los más usados se describen aquí.

Polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción

Se pueden distinguir cepas específicas de microorganismos (sobre todo bacterias y virus) a partir de los fragmentos de ADN obtenidos cuando el ADN genómico es escindido por endonucleasas de restricción específicas **(enzimas de restricción)** que reconocen secuencias de ADN específicas. La escisión de las muestras de ADN de distintas cepas con una endonucleasa de restricción puede proporcionar fragmentos de muchas longitudes diferentes. Este patrón de fragmentos de ADN (polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción [RFLP]) se usa para determinar la relación entre cepas diferentes (fig. 5.4). Los fragmentos de ADN de distintos tamaños o estructuras se pueden distinguir por su movilidad electroforética en un gel de agarosa o de poliacrilamida. El fragmento de ADN se desplaza a lo largo de la estructura laberíntica del gel de agarosa a distintas velocidades, lo que permite su separación. El ADN se puede visualizar mediante una tinción con bromuro de etidio. Los fragmentos más pequeños (<20.000 pares de bases), como los de los plásmidos bacterianos o virus, se pueden separar y diferenciar mediante métodos electroforéticos normales. Los fragmentos más grandes, como los de las bacterias completas, se pueden separar utilizando una técnica electroforética especial denominada **electroforesis en gel en campo pulsado.** El procedimiento para esta técnica es similar a la electroforesis en gel estándar, salvo porque la corriente que desplaza los fragmentos de ADN a través del gel se alterna periódicamente. De este modo, los fragmentos muy grandes de ADN pueden desplazarse a través del gel y se pueden separar por tamaño. La técnica de RFLP es un procedimiento muy laborioso que no tiene la potencia de resolución de la WGS y del análisis de SNP, por lo que es probable que este procedimiento deje de usarse en la próxima década a medida que las técnicas de secuenciación se adopten de forma más generalizada en los laboratorios de microbiología clínica.

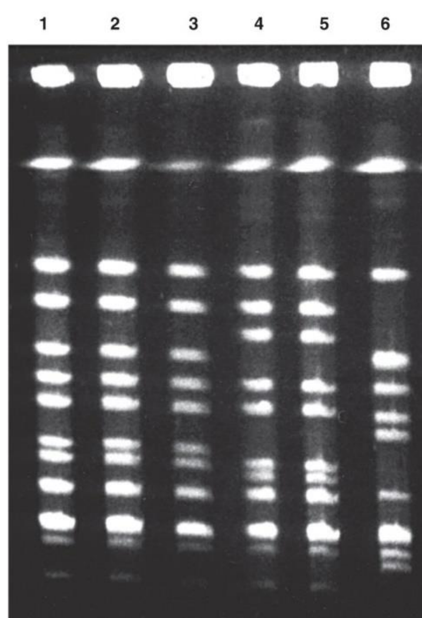


FIG. 5.4 Distinción mediante polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción del ADN de cepas bacterianas separado por electroforesis en gel en campo pulsado. Las calles 1 a 3 muestran ADN digerido por la endonucleasa de restricción Sma 1 aislado de dos miembros de una familia con fascitis necrosante y de su médico (faringitis). Las calles 4-6 corresponden a cepas de *Streptococcus pyogenes* no relacionadas.
(Por cortesía del Dr. Joe DiPersio, Akron, Ohio.)

Análisis de proteínas

Western blot

El Western blot, o inmunotransferencia de proteínas, es una técnica para detectar proteínas microbianas específicas o anticuerpos del paciente contra las proteínas. Esta técnica es una variación del Southern blot desarrollada por Edwin Southern para detectar ADN y del Northern blot para detectar ARN. Aunque esta técnica se ha sustituido por otras pruebas diagnósticas de infecciones para la mayoría de los microorganismos, aún se utiliza para enfermedades como la enfermedad de Lyme, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob mediada por priones y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En la enfermedad de Lyme, la prueba de Western blot se utiliza para confirmar un resultado positivo inicial de un inmunoanálisis. Las proteínas microbianas (purificadas o proteínas de la célula completa) se desnaturalizan con un agente reductor potente, tras lo que se separan por tamaño en un gel de poliacrilamida mediante electroforesis. A continuación, las proteínas se transfieren a una lámina de nitrocelulosa por absorción *(blotting)* (bloqueadas con proteínas de la leche de vaca para evitar reacciones inespecíficas), tras lo que se cubren con el suero del paciente. Después de unirse con los anticuerpos del paciente, la nitrocelulosa se lava y se tiñe para detectar la unión de anticuerpos a proteínas microbianas específicas. El patrón de unión puede distinguir entre una reactividad específica o reacciones inespecíficas (o negativas).

Desorción/ionización con láser asistida por matriz, acoplada a un analizador de tiempo de vuelo

Es infrecuente que una tecnología pueda modificar en lo fundamental los métodos de pruebas diagnósticas bien establecidas, pero esto es justo lo que ha hecho el uso de la desorción/ionización con láser asistida por matriz, acoplada a un analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF). Esta tecnología se utiliza ahora ampliamente para la identificación de bacterias, micobacterias, levaduras y mohos, y ha sustituido a las pruebas bioquímicas y morfológicas que fueron la piedra angular de la microbiología diagnóstica durante más de 100 años. La razón de esta transformación es que la tecnología es muy exacta, técnicamente sencilla de utilizar, rápida y barata. Las colonias bacterianas y de levaduras se retiran de las placas de cultivo de agar, se transfieren a una placa diana, se disuelven con un ácido orgánico potente (p. ej., ácido fórmico), se mezclan con un exceso de matriz absorbente de rayos ultravioleta y se secan en las placas diana (fig. 5.5). Las preparaciones secas se exponen a pulsos de láser, lo que provoca la transferencia de energía desde la matriz a las moléculas proteicas no volátiles, con la desorción (eliminación) de las proteínas hacia la fase de gas. Las moléculas ionizadas se aceleran mediante potenciales eléctricos a través de un tubo de vuelo hasta el espectrómetro de masas, y las proteínas se separan en función de la proporción masa/carga (*m/z*, por lo general *z* es 1), de modo que las proteínas más pequeñas se mueven más deprisa que las más grandes. El perfil de las proteínas se compara con perfiles de microorganismos bien caracterizados, lo que permite la identificación de la mayoría de los microorganismos hasta el nivel de especie o de subespecie. El uso de la MALDI-TOF para la identificación de las micobacterias y mohos solo es ligeramente más complejo, lo que permite unas identificaciones muy exactas en menos de 1 hora. La selección de la matriz influye en los biomarcadores específicos que se detectan (p. ej., proteínas, fosfolípidos, lipopéptidos cíclicos), con el uso preferente del ácido α-ciano-4-hidroxi-cinámico para la detección de biomarcadores proteicos. Todo el proceso tarda minutos y es equivalente a la identificación de microorganismos con la secuenciación de cientos de genes, porque un único cambio de aminoácido modificará el perfil proteico. Las aplicaciones de la MALDI-TOF se han ampliado recientemente para la detección de marcadores de resistencia a los antibióticos y de virulencia, así como para la identificación directa de algunos microorganismos en muestras clínicas.

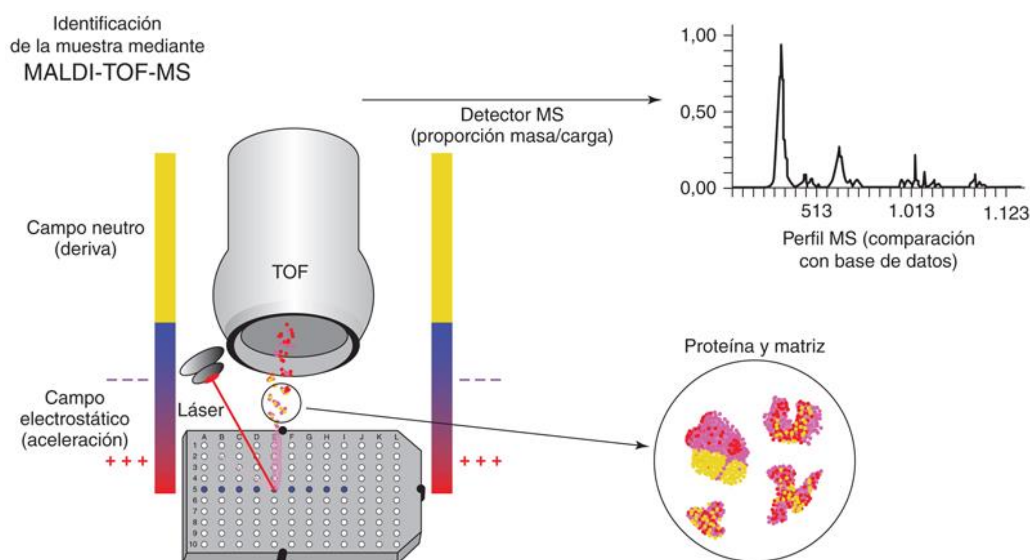


FIG. 5.5 Identificación de microorganismos por espectrometría de masas *(MS)* mediante desorción/ionización con láser asistida por matriz, acoplada a un analizador de tiempo de vuelo *(MALDI-TOF)*. (De Wolk, D.M., Clark, A.E. MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Lab Med* 38:471-486.)

Bibliografía

Angeletti S. MALDI-TOF MS in clinical microbiology. *J Microbiol Meth*. 2017;138:20–29.

Clark A, Kaleta E, Arora A, Wolk D. MALDI-TOF MS: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:547–603.

Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Murray PR. What is new in clinical microbiology – microbial identification by MALDI-TOF mass spectrometry. *J Mol Diagn*. 2012;14:419–423.

Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, et al. Loop-medicated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res*. 2000;28:e63.

Persing DH, Tenover FC, Hayden R, et al. *Molecular Microbiology, Diagnostic Principles and Practice*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2016.

Tang Y, Sussman M, Liu D, et al. *Restriction Fragment Length Polymorphism. Molecular Medical Microbiology*. Second ed. London, UK: Elsevier Press; 2015.

Wolk D, Clark A. MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Lab Med*. 2018;38:471–486.

Wolk D, Mitchell S, Patel R. Principles of molecular microbiology testing methods. *Infect Dis Clin N Am*. 2001;15:1157–1203.

Preguntas

¿Qué procedimiento(s) se puede(n) usar para los siguientes análisis y por qué debería(n) utilizarse?

1. Comparación de las principales especies bacterianas presentes en la flora normal de una persona delgada y obesa.
2. Comparación de la flora bacteriana normal asociada con abscesos orales crónicos.
3. Hombre de 37 años con síntomas seudogripales. Sospecha de infección vírica. El agente debe identificarse en una muestra de lavado nasal.
4. La eficacia del tratamiento antirretroviral en una persona infectada por el VIH puede evaluarse cuantificando el número de genomas víricos en su sangre.
5. Se sospecha que un frotis de Papanicolaou presenta una infección por el virus del papiloma humano (VPH). ¿Cómo se puede detectar el VPH en la muestra?
6. Un niño nace con microcefalia y se sospecha una infección por citomegalovirus (CMV). La orina contiene células con una morfología característica de infección por CMV. ¿Cómo puede verificarse una infección por CMV?
7. La resistencia antiviral y la gravedad de la enfermedad se analizan para cepas del virus de la hepatitis C procedentes de consumidores de drogas por vía intravenosa.

6: Diagnóstico serológico

Las técnicas inmunológicas se utilizan para detectar, identificar y cuantificar antígenos en muestras clínicas, así como para evaluar la respuesta humoral frente a la infección y los antecedentes de exposición a agentes infecciosos de un individuo. La especificidad de la interacción antígeno-anticuerpo y la sensibilidad de muchas de las técnicas inmunológicas las convierten en unas poderosas herramientas de laboratorio (tabla 6.1). *En la mayoría de los casos se puede adaptar la misma técnica para evaluar el antígeno y el anticuerpo.* Dado que el diseño de un gran número de pruebas serológicas pretende obtener un resultado positivo o negativo, la cuantificación de la potencia de un anticuerpo se obtiene en forma de título. El **título** de un anticuerpo se define como la mayor dilución de una muestra que mantiene una actividad detectable.

Tabla 6.1

Técnicas inmunológicas seleccionadas

Técnica	Objetivo	Ejemplos clínicos
Inmunodifusión doble de Ouchterlony	Detectar y comparar antígenos y anticuerpos	Antígenos y anticuerpos fúngicos
Inmunofluorescencia	Detección y localización de antígenos	Antígenos víricos en biopsia (rabia, virus herpes simple)
EIA	Igual que para la inmunofluorescencia	Igual que para la inmunofluorescencia
Citometría de flujo con inmunofluorescencia	Análisis de la población de células positivas para antígenos	Inmunofenotipificación
ELISA	Cuantificación de antígenos y anticuerpos	Antígenos víricos (rotavirus); anticuerpos víricos (anti-VIH)
Western blot	Detección de anticuerpos específicos de antígeno o de antígenos	Confirmación de seropositividad anti-VIH (anticuerpo)
RIA	Igual que ELISA	Igual que ELISA
Fijación del complemento	Cuantificación del título de anticuerpos específicos	Anticuerpos fúngicos, víricos
Inhibición de la hemaglutinación	Título de anticuerpos antivíricos; serotipo de cepa vírica	Seroconversión de la cepa actual de gripe; identificación de gripe
Aglutinación con látex	Cuantificación y detección de antígenos y anticuerpos	Factor reumatoide; antígenos fúngicos; antígenos estreptocócicos

EIA, enzimoinmunoanálisis; *ELISA*, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *RIA*, radioinmunoanálisis; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Anticuerpos

Los anticuerpos se pueden utilizar como herramientas sensibles y específicas para detectar, identificar y cuantificar los antígenos solubles y los antígenos en una célula de un virus, una bacteria o un parásito. Los anticuerpos específicos se pueden obtener del suero de pacientes convalecientes (p. ej., anticuerpos antivíricos) o bien se pueden preparar en animales. Estos anticuerpos son **policlonales;** es decir, son preparaciones heterogéneas de anticuerpos que pueden reconocer numerosos epítopos en un único antígeno. Los anticuerpos **monoclonales** reconocen epítopos individuales en un antígeno. Se han comercializado anticuerpos monoclonales frente a algunos antígenos, especialmente para proteínas de la superficie celular de linfocitos.

El desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales revolucionó la ciencia de la inmunología. Por ejemplo, la especificidad de estos anticuerpos ha permitido identificar subpoblaciones de linfocitos (p. ej., linfocitos T CD4 y CD8) y antígenos de superficie de células linfocíticas. Los anticuerpos monoclonales suelen producirse a partir de células híbridas generadas por la fusión y clonación de un linfocito B y una célula mielomatosa, como consecuencia de lo cual se produce un hibridoma. El mieloma inmortaliza los linfocitos B productores de anticuerpos. *Cada clon de hibridoma es una fábrica de una molécula de anticuerpo y genera un anticuerpo monoclonal que reconoce solo un epítopo.* Los anticuerpos monoclonales también se preparan mediante técnicas de ingeniería genética y se «humanizan» para uso terapéutico.

Las ventajas de los anticuerpos monoclonales radican en: 1) la posibilidad de restringir su especificidad a un único epítopo antigénico, y 2) la preparación en cultivos tisulares a «escala industrial». Una importante desventaja de los anticuerpos monoclonales es que muchas veces son demasiado específicos, de manera que es posible que un anticuerpo monoclonal específico para un epítopo de un antígeno vírico de una cepa no sea capaz de detectar esa molécula de cepas diferentes de ese mismo virus.

Métodos de detección

Los complejos antígeno-anticuerpo se pueden detectar directamente por técnicas de precipitación o marcando el anticuerpo con una sonda radiactiva, fluorescente o enzimática, o indirectamente por la medición de una reacción dirigida por el anticuerpo, como la fijación del complemento.

Técnicas de precipitación e inmunodifusión

Se pueden distinguir los complejos antígeno-anticuerpo específicos y las reacciones cruzadas mediante técnicas de inmunoprecipitación. Dentro de un intervalo limitado de concentración tanto de antígenos como de anticuerpos, denominado **zona de equivalencia,** el anticuerpo reticula el antígeno para formar un complejo que es excesivamente grande para permanecer en solución y termina por precipitar. Esta técnica se basa en la naturaleza multivalente de las moléculas de anticuerpo (p. ej., la inmunoglobulina [Ig] G posee dos dominios de unión al antígeno). Los complejos antígeno-anticuerpo son solubles a unas relaciones de concentración de antígeno con respecto a anticuerpo situadas por encima y por debajo de la concentración de equivalencia.

Varias técnicas de inmunodifusión incorporan el concepto de equivalencia para determinar la identidad de un antígeno o la presencia de un anticuerpo (fig. 6.1). La **inmunodifusión radial simple** se puede utilizar para detectar y cuantificar un antígeno. En esta técnica, el antígeno se coloca en un pocillo y se permite que difunda en un agar que contenga anticuerpo. Cuanto mayor sea la concentración del antígeno más lejos difundirá hasta alcanzar la equivalencia con el anticuerpo en el agar y precipitará en forma de anillo alrededor del pocillo.

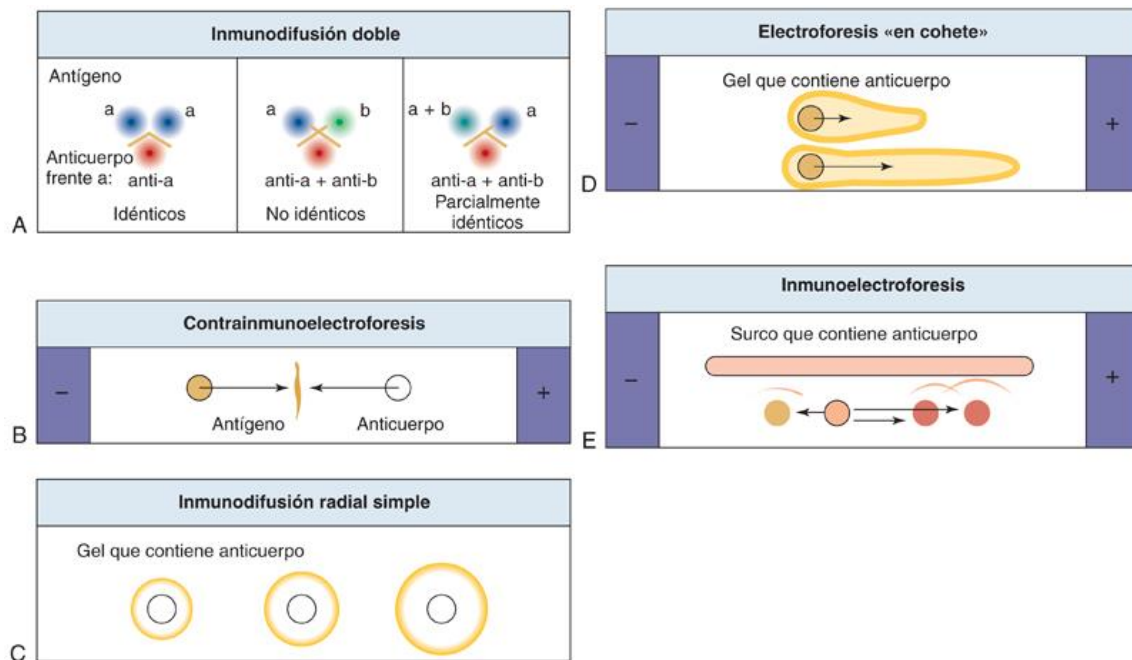


FIG. 6.1 Análisis de antígenos y anticuerpos por inmunoprecipitación. La precipitación de la proteína se produce en el punto de equivalencia, en el cual el anticuerpo multivalente forma grandes complejos con el antígeno. (A) Inmunodifusión doble de Ouchterlony. El antígeno y el anticuerpo difunden desde pocillos, se encuentran y forman una línea de precipitación. Si se colocan antígenos idénticos en pocillos adyacentes, la concentración de antígenos entre ellos se duplica y no se produce precipitación en esta región. Si se utilizan diferentes antígenos se producen dos líneas diferentes de precipitación. Si una muestra comparte antígeno pero no es idéntico se producirá una única línea para la totalidad del antígeno. (B) Contrainmunoelectroforesis. Esta técnica es similar al método de Ouchterlony, pero el movimiento del antígeno es facilitado por electroforesis. (C) Inmunodifusión radial simple. Esta técnica implica la difusión del antígeno en un gel que contiene anticuerpos. Los anillos de precipitación indican reacción inmunitaria y el área del anillo es proporcional a la concentración del antígeno. (D) Electroforesis «en cohete». Los antígenos se separan por electroforesis en un gel de agar que contiene anticuerpos. La longitud del «cohete» indica la concentración del antígeno. (E) Inmunoelectroforesis. Se coloca el antígeno en un pocillo y se separa por electroforesis. Después se coloca anticuerpo en un surco y se forman líneas de precipitación a medida que el antígeno y el anticuerpo difunden el uno hacia el otro.

La técnica de **inmunodifusión doble de Ouchterlony** se aplica para determinar las relaciones existentes entre diferentes antígenos, como se muestra en la figura 6.1. En esta técnica se colocan soluciones de antígeno y anticuerpo en pocillos separados abiertos en agar y se permite que difundan uno hacia el otro para establecer anillos de gradientes de concentración de cada sustancia. En la zona en la que las concentraciones alcanzan la equivalencia se forma una línea de precipitación visible. Basándose en este patrón de líneas de precipitación, esta técnica también se emplea para determinar si las muestras son idénticas, si comparten algún epítopo, pero no todos (identidad parcial), o bien si se trata de muestras diferentes. Esta técnica se usa para detectar anticuerpos de antígenos micóticos (p. ej., género *Histoplasma,* género *Blastomyces* y coccidioidomicosis).

En otras técnicas de inmunodifusión, el antígeno se puede separar por electroforesis en agar para después reaccionar con el anticuerpo (inmunoelectroforesis), se puede transferir por medio de electroforesis a agar que contenga anticuerpos (electroforesis «en cohete») o bien el antígeno y el anticuerpo se pueden colocar en pocillos separados y permitir que se desplacen electroforéticamente el uno hacia el otro (contrainmunoelectroforesis).

Inmunoanálisis para antígenos asociados a células (inmunohistología)

Los antígenos existentes en la superficie o el interior de la célula se pueden detectar por **inmunofluorescencia** o **enzimoinmunoanálisis (EIA).** En la **inmunofluorescencia directa,** una molécula fluorescente se une de forma covalente al anticuerpo (p. ej., anticuerpo antivírico de conejo marcado con isotiocianato de fluoresceína [FITC]). En la **inmunofluorescencia indirecta** se utiliza un segundo anticuerpo fluorescente específico para el anticuerpo primario (p. ej., anticuerpo de cabra anticonejo marcado con FITC) con el fin de detectar el anticuerpo antivírico primario y localizar el antígeno (figs. 6.2 y 6.3). En el EIA una enzima, como la peroxidasa del rábano picante o la fosfatasa alcalina, se conjuga con el anticuerpo y convierte un sustrato en un cromóforo si hay unión con el antígeno. Otra posibilidad es la localización de un anticuerpo modificado por la unión de una molécula de **biotina** (la vitamina) por su gran afinidad de unión a moléculas de avidina o estreptavidina. Una molécula fluorescente o una enzima pueden modificar la molécula de avidina o estreptavidina con el fin de facilitar su detección. Estas técnicas son útiles para el análisis de muestras de biopsias tisulares, células sanguíneas y células de cultivo.

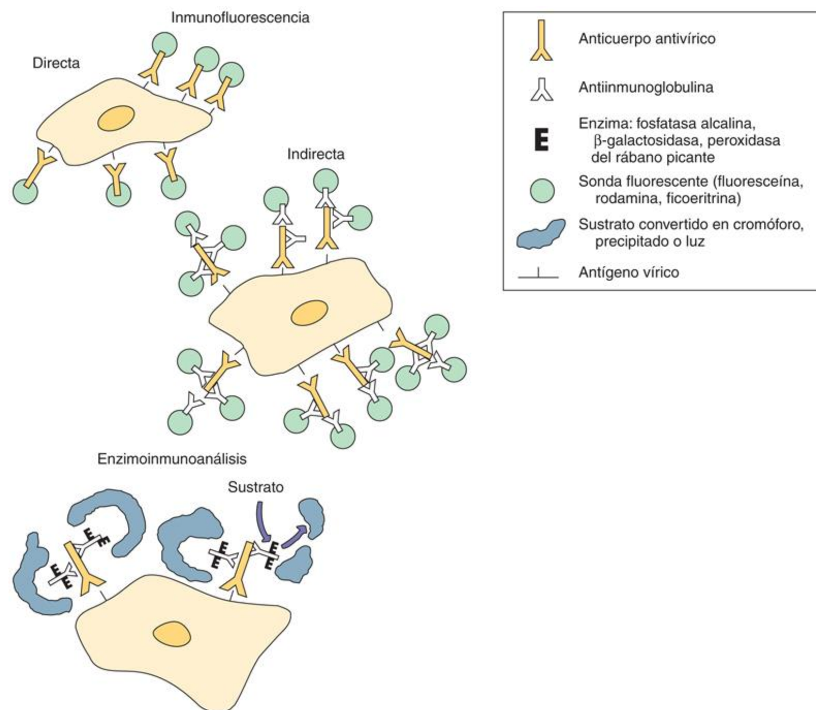


FIG. 6.2 Inmunofluorescencia e inmunoanálisis enzimático para la localización de antígenos en células. El antígeno se puede detectar por análisis *directo* con anticuerpos antivíricos modificados de forma covalente con una enzima o una sonda fluorescente, o por análisis *indirecto* utilizando un anticuerpo antivírico y una antiinmunoglobulina modificada químicamente. La enzima convierte el sustrato en un precipitado, cromóforo o luz.

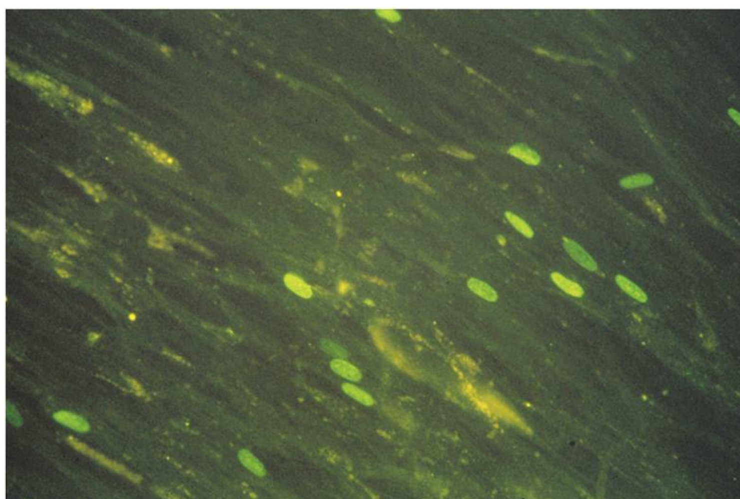


FIG. 6.3 Localización por inmunofluorescencia de células nerviosas infectadas por el virus del herpes simple en un corte de cerebro de un paciente con encefalitis herpética. (Modificada de Male, D., Cooke, A., Owen, M., et al., 1996. *Advanced Immunology,* third ed. Mosby, St. Louis, MO.)

El **citómetro de flujo** se puede utilizar para analizar la inmunofluorescencia de células en suspensión y es especialmente útil para identificar y cuantificar linfocitos (inmunofenotipificación) (fig. 6.4). La citometría de flujo emplea un láser para excitar el anticuerpo fluorescente unido a la célula y determinar el tamaño y la granularidad de esta por medio de determinaciones de la dispersión de luz. El uso de anticuerpos marcados con distintos colorantes fluorescentes permite el análisis simultáneo de múltiples moléculas con instrumentos que pueden analizar hasta 12 colores fluorescentes y parámetros diferentes. Las células fluyen a través del láser a velocidades de más de 5.000 células por segundo y el análisis se efectúa por métodos electrónicos. El **separador de células activadas por fluorescencia** es un citómetro de flujo que también puede aislar subpoblaciones específicas de células para su crecimiento en cultivo tisular basándose en su tamaño e inmunofluorescencia. Las variaciones de este método utilizan instrumentos que visualizan y analizan cada célula a medida que fluyen o en un portaobjetos.

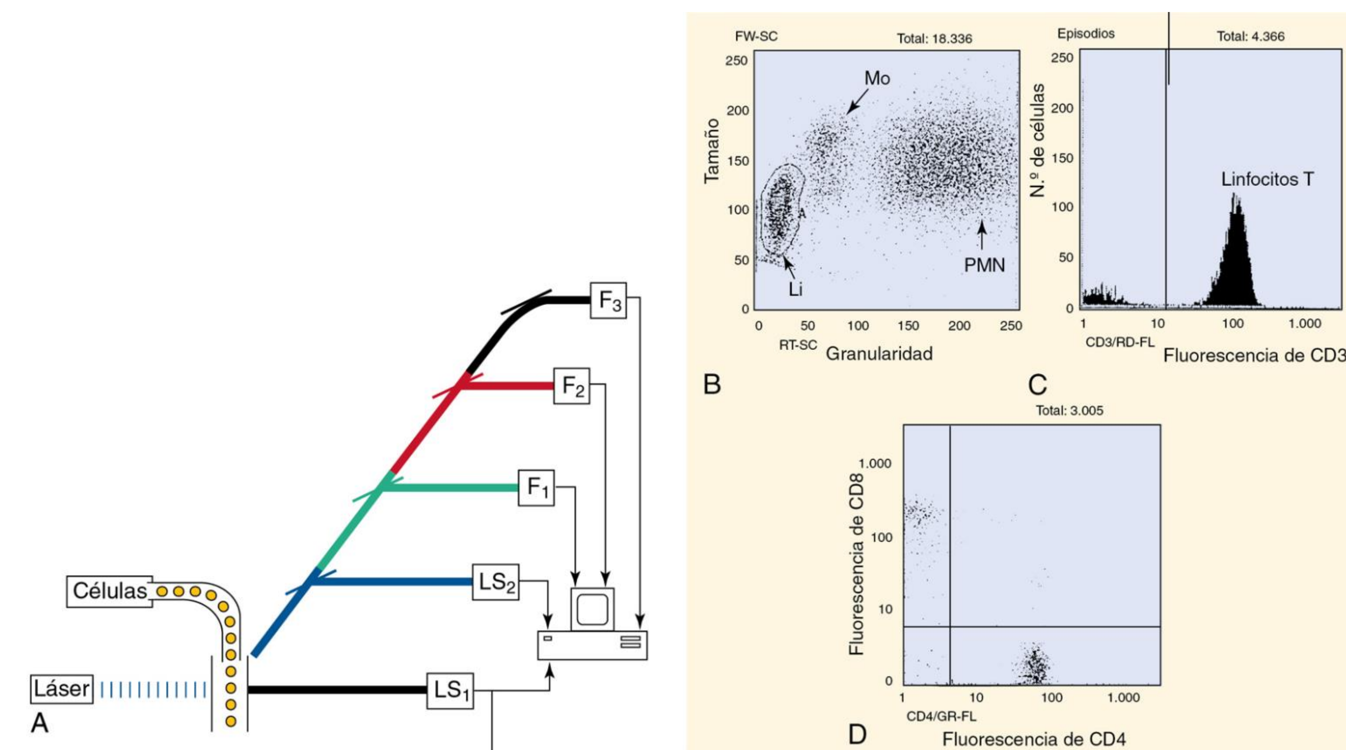


FIG. 6.4 Citometría de flujo. (A) El citómetro de flujo evalúa parámetros de las células individuales a medida que las células fluyen a través de un rayo láser a flujos de más de 5.000 por segundo. El tamaño y la granularidad de las células se determinan por la dispersión de la luz *(DL)* y la expresión del antígeno se evalúa por inmunofluorescencia *(F)*, utilizando anticuerpos marcados con diferentes sondas fluorescentes. Los gráficos B a D representan el análisis de linfocitos T de un paciente normal. (B) El análisis de dispersión de la luz se utilizó para definir los linfocitos *(Li)*, los monocitos *(Mo)* y los leucocitos polimorfonucleares *(PMN)* (neutrófilos). Los Li se «acotaron» para un análisis adicional. (C) Los linfocitos se identificaron por la expresión de CD3 (presentados en un histograma) y después se analizaron para (D), linfocitos T CD4 y CD8. Cada punto representa una o varias células. (Datos por cortesía del Dr. Tom Alexander, Akron, Ohio.)

Los datos obtenidos del citómetro de flujo habitualmente se presentan en forma de histograma con la intensidad de fluorescencia en el eje *x* y el número de células en el eje *y*, o en forma de un diagrama de puntos en el cual se compara más de un parámetro para cada célula. El citómetro de flujo puede efectuar un análisis diferencial de los leucocitos. Como se muestra en la figura 6.4, todas las células que expresan un parámetro específico (p. ej., tamaño, granularidad y el marcador de linfocitos T CD3) pueden identificarse electrónicamente marcando su región gráfica y, después, escogerse **(acotamiento)** para un análisis adicional (p. ej., expresión de CD4 y CD8) en gráficas subsiguientes. La citometría de flujo también es útil para analizar el crecimiento celular tras el marcado fluorescente del ácido desoxirribonucleico (ADN) y otras aplicaciones de la fluorescencia.

Inmunoanálisis para anticuerpos y antígenos solubles

La técnica de **análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA)** utiliza un antígeno inmovilizado en una superficie, una bolita o un filtro de plástico con el objeto de capturar y separar un anticuerpo específico de otros anticuerpos presentes en el suero de un paciente (fig. 6.5). El anticuerpo del paciente así fijado se detecta posteriormente por medio de un anticuerpo antihumano unido por un enlace covalente a una enzima (p. ej., peroxidasa del rábano picante, fosfatasa alcalina, β-galactosidasa). Se cuantifica por espectrofotometría en función de la densidad óptica del color producido como respuesta a la conversión de un sustrato adecuado por la enzima. Se puede determinar la concentración real del anticuerpo específico por comparación con la reactividad de soluciones estándar de anticuerpos humanos.

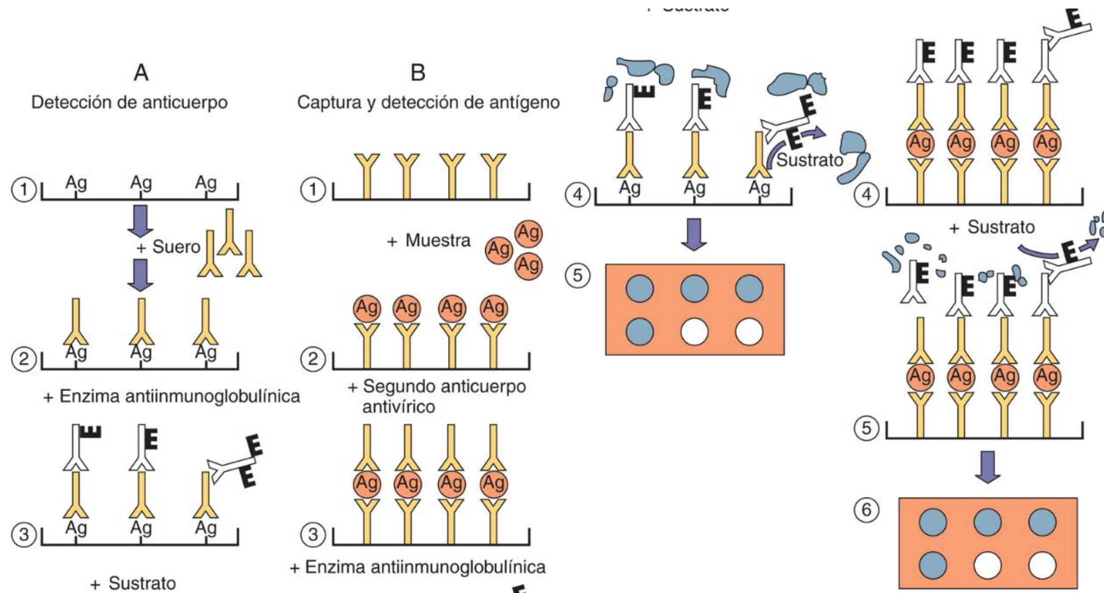


FIG. 6.5 Enzimoinmunoanálisis para la cuantificación de anticuerpos o antígenos. (A) Detección de anticuerpos. *1*, Un antígeno vírico *(Ag)* obtenido de células infectadas, viriones o ingeniería genética se fija a la superficie. *2*, Se agrega suero del paciente y se permite que se una al antígeno. Los anticuerpos no fijados se eliminan a través de un lavado. *3*, Se agrega anticuerpo antihumano conjugado con una enzima y se elimina lavando el anticuerpo no fijado. *4*, Se agrega un sustrato que se convierte *(5)* en cromóforo, precipitado o luz. (B) Captura y detección del antígeno. *1*, Se fija a la superficie un anticuerpo antivírico. *2*, Se agrega una muestra que contiene antígeno y se elimina por lavado el antígeno no fijado. *3*, Se agrega un segundo anticuerpo antivírico para detectar el antígeno capturado. *4*, Se agrega un antígeno humano conjugado con una enzima, se efectúa un lavado y se añade un sustrato *(5)* el cual se convierte *(6)* en cromóforo, precipitado o luz.

Las pruebas de ELISA también se pueden aplicar a la cuantificación de un antígeno soluble en una muestra de un paciente. En estos análisis, el antígeno soluble es capturado y concentrado por un anticuerpo inmovilizado y después se detecta con un anticuerpo diferente marcado con una enzima. Las diversas modalidades de los análisis de ELISA difieren en la forma en la que capturan o detectan los anticuerpos o los antígenos.

El **Western blot** es una variante del análisis de ELISA. Esta técnica transfiere a un papel de filtro (p. ej., nitrocelulosa, nailon) proteínas víricas separadas por electroforesis según su peso molecular o su carga. Cuando se exponen al suero del paciente, las proteínas inmovilizadas capturan los anticuerpos antivíricos específicos y se visualizan mediante anticuerpos antihumanos conjugados con enzimas. Esta técnica muestra las proteínas reconocidas por el suero del paciente. El Western blot se ha usado para confirmar los resultados del análisis de ELISA en sujetos con sospecha de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (fig. 6.6; v. también fig. 39.7).

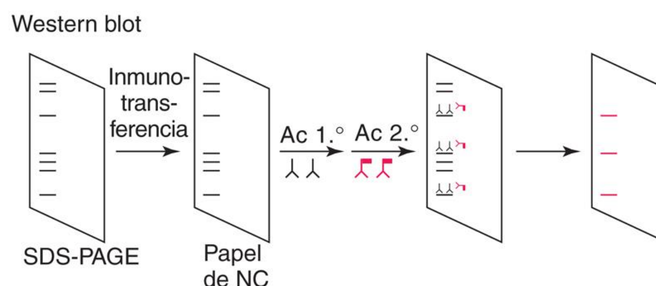


FIG. 6.6 Análisis de Western blot. Las proteínas se separan por electroforesis con dodecilsulfato de sodio en gel de poliacrilamida *(SDS-PAGE)*, se transfieren a un filtro de nitrocelulosa *(NC)* y se incuban con antisuero específico del antígeno o antisuero del paciente *(anticuerpo primario: Ac 1.°)* y posteriormente con suero antihumano conjugado con enzimas *(anticuerpo secundario: Ac 2.°)*. La conversión enzimática del sustrato identifica el antígeno.

Las pruebas rápidas para uso domiciliario, como la prueba de embarazo domiciliaria con análisis de la hormona gonadotropina coriónica humana, utilizan un **análisis visual de flujo lateral.** Se introduce una tira reactiva en la orina o en otro líquido y el líquido que contiene el antígeno se absorbe en una sección que contiene anticuerpos marcados con enzima, tras lo que continúa hasta otra sección que captura y concentra el complejo y que tiene un sustrato para que la enzima se visualice.

En el **radioinmunoanálisis (RIA)** se emplean anticuerpos o antígenos marcados con sondas radiactivas (p. ej., yodo-125) para cuantificar complejos antígeno-anticuerpo. El anticuerpo presente en el suero de un paciente se puede cuantificar en función de su capacidad de competir con un anticuerpo marcado radiactivamente en el laboratorio y reemplazarlo en los complejos antígeno-anticuerpo precipitados. El ensayo radioalergoadsorbente es una variante del RIA en el cual el anticuerpo del paciente compite con anticuerpos anti-IgE marcados radiactivamente por la unión a un alérgeno inmovilizado, pero este análisis se ha sustituido con las pruebas de ELISA.

La **fijación del complemento** representa una prueba serológica estándar, aunque entraña diversas dificultades a nivel técnico (cuadro 6.1). En esta prueba, la muestra de suero del paciente reacciona con el antígeno del laboratorio y el complemento adicional. Los complejos antígeno-anticuerpo se unen, activan y fijan al complemento (consumen). A continuación se analiza el complemento residual por medio de la lisis de eritrocitos recubiertos de anticuerpos. También puede utilizarse una variación de esta prueba para identificar deficiencias genéticas en los componentes del complemento.

Cuadro 6.1 Análisis serológicos

Fijación del complemento
Inhibición de la hemaglutinación[a]
Neutralización[a]
Inmunofluorescencia (directa e indirecta)
Aglutinación con látex
Enzimoinmunoanálisis *in situ*
Análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas
Radioinmunoanálisis

[a] Para la detección de anticuerpos o la serotipificación del virus.

En los análisis de inhibición de anticuerpos se aprovecha la especificidad de un anticuerpo para evitar una infección **(neutralización)** u otra actividad **(inhibición de la hemaglutinación)** para identificar la cepa del agente responsable de la infección, habitualmente un virus, o bien para cuantificar las respuestas de anticuerpos a una cepa específica de un virus. Por ejemplo, la inhibición de la hemaglutinación se emplea para distinguir diferentes cepas de virus de la gripe A y la potencia de los anticuerpos desarrollados por las nuevas vacunas antigripales. Estos análisis se tratan con más detalle en el capítulo 49.

La **aglutinación con látex** es una prueba rápida y técnicamente simple para la detección de un anticuerpo o un antígeno soluble. Los anticuerpos específicos de un virus hacen que las partículas de látex recubiertas de antígenos víricos se agrupen. A la inversa, las partículas de látex recubiertas de anticuerpos se emplean para detectar antígenos víricos solubles. En la hemaglutinación pasiva se utilizan como indicadores eritrocitos modificados antigénicamente en lugar de partículas de látex.

Serología

La respuesta inmunitaria humoral de un paciente proporciona un historial de sus infecciones. La serología se emplea con el fin de identificar el agente responsable de la infección, evaluar la evolución de una infección o determinar la naturaleza de la infección: infección primaria frente a reinfección, aguda frente a crónica. Los datos serológicos de una infección se obtienen a partir del tipo y el título de los anticuerpos y la identidad de las dianas antigénicas. Estas pruebas se usan para identificar virus y otros agentes difíciles de aislar y cultivar en el laboratorio o que causan enfermedades de evolución más lenta (cuadro 6.2).

Cuadro 6.2 Virus diagnosticados por serología[a]

Virus de Epstein-Barr
Virus de la rubéola
Virus de las hepatitis A, B, C, D y E
Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus de la leucemia humana de linfocitos T
Arbovirus (virus de la encefalitis)

[a] Las pruebas serológicas también se utilizan para determinar el estado inmunitario de una persona respecto a otros virus.

La concentración relativa de anticuerpos se considera como un título. Un **título** es el inverso de la mayor dilución, o menor concentración (p. ej., dilución de 1:64 = título de 64), del suero de un paciente que conserva actividad en uno de los análisis antes descritos. Se puede evaluar la cantidad de inmunoglobulinas reactivas IgM, IgG, IgA o IgE por medio del uso de un segundo anticuerpo antihumano marcado que sea específico para el isotipo de anticuerpo.

La serología se utiliza para determinar el estado de evolución de una infección. La **seroconversión** tiene lugar cuando se producen anticuerpos como respuesta a una infección primaria. *El anticuerpo IgM específico, fabricado durante las primeras 2 o 3 semanas de una infección primaria, constituye un buen indicador de una infección primaria reciente.* Una posterior reinfección o una recurrencia originan una respuesta de **memoria** (secundaria o de refuerzo). Los títulos de anticuerpos pueden mantenerse elevados en aquellos pacientes afectados por una infección que recurre con frecuencia (p. ej., virus del herpes). La seroconversión o la reinfección vienen indicadas por el hallazgo de *un aumento de al menos cuatro veces del título de anticuerpos entre el suero obtenido en la fase aguda de la enfermedad y el obtenido 2 o 3 semanas más tarde durante la fase de convalecencia.* Por ejemplo, una dilución seriada doble no distingue entre las muestras con 512 y 1.023 unidades de anticuerpo, ya que ambas reaccionarían en una dilución de 512, pero no en una de 1.024, y ambos resultados serían considerados como títulos de 512. Por otra parte, unas muestras con 1.020 y 1.030 unidades no son significativamente diferentes, pero serían consideradas como títulos de 512 y 1.024, respectivamente.

La serología también se puede utilizar para determinar el estadio de una infección más lenta o crónica (p. ej., hepatitis B o mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr) en función de la presencia de anticuerpos frente a antígenos microbianos específicos. Los primeros anticuerpos que se detectan son los dirigidos contra los antígenos más accesibles al sistema inmunitario (p. ej., en la superficie del virión, en las células infectadas o secretados). En una fase posterior de la evolución de la infección en la que el virus responsable de la infección o la respuesta inmunitaria celular han lisado las células se detectan anticuerpos dirigidos contra las proteínas intracelulares.

Bibliografía

Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA. *Clinical Virology Manual*. Fifth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2016.

Murray PR. *ASM Pocket Guide to Clinical Microbiology*. Third ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2004.

Rosenthal KS, Wilkinson JG. Flow cytometry and immunospeak. *Infect Dis Clin Pract*. 2007;15:183–191.

Tile PM. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. Thirteenth ed. St Louis: Mosby; 2014.

Preguntas

Describa el procedimiento o procedimientos diagnósticos (moleculares o inmunológicos) que serían más apropiados para cada una de las siguientes aplicaciones:

1. Determinación de los pesos moleculares aparentes de las proteínas del VIH.
2. Detección del virus del papiloma humano 16 (un virus no replicante) en un frotis de Papanicolaou.
3. Detección del virus del herpes simple (VHS) (un virus replicante) en un frotis de Papanicolaou.
4. Presencia de antígenos micóticos de *Histoplasma* en el suero de un paciente.
5. Concentraciones de linfocitos T CD4 y CD8 en la sangre de un paciente con VIH.
6. La presencia de anticuerpos y el título de los anticuerpos anti-VIH.
7. Diferencias genéticas entre dos VHS (virus de ADN).
8. Diferencias genéticas entre dos virus paragripales (virus de ácido ribonucleico).
9. Cantidad de antígeno de rotavirus en heces.
10. Detección de estreptococos del grupo A y su diferenciación de otros grupos de estreptococos.

Sección 3: Conceptos básicos de la respuesta inmunitaria

7: Elementos de las respuestas protectoras del huésped

Vivimos en un mundo microbiano, y un mundo microbiano vive sobre y dentro de nosotros constituyendo la flora normal. Nuestros cuerpos están expuestos constantemente a las bacterias, los hongos, los parásitos y los virus (cuadro 7.1) y deben limitar la entrada de la flora normal en los tejidos estériles, discriminar entre amigos y enemigos y defendernos de los microorganismos invasores. Nuestras defensas corporales son similares a un departamento de sanidad y a una defensa militar. La mayor parte del tiempo protegen las fronteras del cuerpo y limpian los desechos celulares y moleculares. Los mecanismos iniciales de defensa son las **barreras,** como la piel, el ácido y la bilis del tubo digestivo y el moco, que inactivan y evitan la entrada de sustancias extrañas. Si estas barreras están deterioradas o el microorganismo consigue entrar de otra forma, la milicia local de las **respuestas innatas** tiene que congregarse rápidamente para el ataque y evitar la expansión de la invasión. Al principio se lanzan moléculas tóxicas (defensinas y otros péptidos, complemento) contra los microorganismos mientras que otras moléculas las hacen más adherentes (complemento, lectinas y anticuerpos), lo que facilita la ingestión y destrucción de los desechos microbianos por los neutrófilos y los macrófagos. Una vez activadas, estas respuestas envían también una alarma (complemento, citocinas y quimiocinas) a otras células y abren el sistema vascular (complemento y citocinas) para proporcionar acceso a la zona. Después, las respuestas innatas activan una campaña importante dirigida específicamente contra el invasor mediante las **respuestas inmunitarias específicas del antígeno** (linfocitos B, anticuerpo y linfocitos T) al coste que sea preciso (energía e inmunopatogenia). Finalmente, el tejido infectado debe repararse y devolver el sistema al *statu quo* y a un equilibrio regulado normal. El conocimiento de las características del enemigo (antígenos) mediante exposición o vacuna anterior hace posible que el cuerpo organice una respuesta más rápida y eficaz (activación de linfocitos B y T de memoria) contra el nuevo ataque.

Cuadro 7.1 Generalidades de la respuesta inmunitaria

- Existe un equilibrio natural en el cuerpo entre la reparación y la retirada de restos y la inflamación y el ataque; este equilibrio está regulado por componentes de las respuestas inmunitarias innatas y específicas contra el antígeno.
- El sistema inmunitario está entrenado para ignorar sus propias proteínas y tolerar la flora normal que permanece en su hábitat normal.
- La lesión tisular y la infección desencadenan respuestas del huésped, y cada una de ellas proporciona moléculas (DAMP y PAMP) reconocidas por receptores del huésped situados en las células inmunitarias y en otras células que activan las respuestas innatas e inflamatorias.
- Los efectores solubles se liberan o activan en respuesta al daño o la infección tisular antes de que intervengan los fagocitos o las células inmunitarias (solubles antes que celulares).
- La respuesta del huésped progresa desde una innata a otra específica contra el antígeno.
- La respuesta inmunitaria facilita, potencia y regula las respuestas innatas.

DAMP, patrones moleculares asociados a la lesión; *PAMP,* patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos.

Los diferentes elementos del sistema inmunitario interaccionan y se comunican empleando moléculas solubles e interacciones intercelulares directas. Estas interacciones proporcionan los mecanismos para activar y controlar las respuestas protectoras. Por desgracia, las respuestas protectoras a algunas sustancias infecciosas son insuficientes o demasiado lentas; en otros casos, la respuesta al ataque es excesiva y provoca daño periférico. En ambos casos, se produce la enfermedad.

Activadores solubles y estimuladores de las funciones innatas e inmunitarias

Las células innatas e inmunitarias se comunican mediante interacciones intercelulares y con moléculas solubles, entre ellas los productos de escisión del complemento, las citocinas, los interferones (IFN) y las quimiocinas. Las **citocinas** son proteínas parecidas a las hormonas que actúan sobre las células para activar y regular las respuestas innata e inmunitaria (tabla 7.1 y cuadro 7.2). Los **IFN** son también citocinas producidas en respuesta a infecciones víricas y de otro tipo (IFN-α e IFN-β) o en la activación de la respuesta inmunitaria (IFN-γ); promueven las respuestas antivíricas y antitumorales y estimulan las respuestas inmunitarias (v. cap. 8). Las **quimiocinas** son proteínas pequeñas (aproximadamente 8.000 Da) que atraen a las células específicas a los sitios de inflamación y a otros sitios importantes desde el punto de vista inmunitario. Los neutrófilos, los basófilos, los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*), los monocitos y los linfocitos T expresan receptores y pueden activarse mediante quimiocinas específicas. Las quimiocinas y otras proteínas (p. ej., los productos C3a y C5a de la cascada del complemento) son factores quimiotácticos que establecen una vía química para atraer leucocitos al sitio de la infección. Los desencadenantes que estimulan la producción de estas moléculas y las consecuencias de las interacciones con sus receptores en las células específicas determinan la naturaleza de las respuestas innata e inmunitaria. *Para cada citocina, hay que recordar su fuente (célula), desencadenante, acción y diana (receptor y célula) y para la respuesta, el desencadenante, inductor, células (productor y respondedor), evolución temporal, resultado y citocinas.*

Tabla 7.1

Citocinas y quimiocinas

Factor	Fuentes principales	Objetivo principal	Función
RESPUESTAS INNATAS Y DE FASE AGUDA			
IFN-α, IFN-β	Leucocitos, DC, fibroblastos y otras células	Células infectadas por virus, células tumorales, linfocitos NK	Inducción del estado antivírico; activación de los linfocitos NK, aumento de la inmunidad celular
IL-1α, IL-1β	Macrófagos, DC, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales	Linfocitos T, linfocitos B, PMN, tejido, sistema nervioso central, hígado, etc.	Muchas acciones: promoción de las respuestas inflamatorias y de fase aguda, fiebre, activación de linfocitos T y macrófagos
TNF-α (caquectina)	Similar a IL-1	Macrófagos, linfocitos T, linfocitos NK, células epiteliales y muchas otras	Similar a IL-1 y además antitumoral, deterioro progresivo (caquexia, pérdida de peso), septicemia, activación endotelial
IL-6	DC, macrófagos, linfocitos T y linfocitos B, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales	Linfocitos T y linfocitos B, hepatocitos	Estimulación de las respuestas inflamatorias y de fase aguda, crecimiento y desarrollo de linfocitos T y linfocitos B
IL-12, IL-23	DC, macrófago	Linfocitos NK, linfocitos TH1, TH17, CD4	Activación de respuestas inflamatorias y mediadas por los linfocitos T, promueve la producción de IFN-γ o IL-17
CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN			
Factores estimuladores de colonias (p. ej., GM-CSF)	Linfocitos T, células estromales	Células progenitoras	Crecimiento y diferenciación de tipos de célula específicos, hematopoyesis
IL-3	Linfocitos T CD4, queratinocitos	Células progenitoras	Hematopoyesis
IL-7	Médula ósea, estroma	Células precursoras y células progenitoras	Crecimiento de los prelinfocitos B, timocitos, linfocitos T y linfocitos citotóxicos
RESPUESTAS TH1 Y TH17			
IL-2	Linfocitos T CD4 (TH0, TH1)	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK	Crecimiento de linfocitos T y linfocitos B, activación de NK
IFN-γ	Linfocitos TH1 CD4, linfocitos NK, ILC1	Macrófagos[a], DC, linfocitos T, linfocitos B	Activación del macrófago, inflamación y respuestas TH1 y promoción del cambio de clase a IgG, pero inhibición de respuestas TH2
TNF-β	Linfocitos TH1 CD4	PMN, tumores	Linfotoxina: muerte tumoral, activación de PMN, activación endotelial
IL-17	Linfocitos TH17 CD4, ILC3	Células epiteliales, endoteliales y fibroblásticas, neutrófilos	Activación del tejido para promover la inflamación, incluso en presencia de TGF-β
IL-22	Linfocitos TH17 CD4, ILC3	Células epiteliales	Crecimiento y reparación de células epiteliales, producción de péptidos antibacterianos con IL-17
RESPUESTAS TH2			
IL-4	Linfocitos T CD4 (TH0, TH2), ILC2	Linfocitos B y linfocitos T	Crecimiento de linfocitos T y linfocitos B; producción de IgG, IgA, IgE; respuestas TH2
IL-5	Linfocitos TH2 CD4, ILC2	Linfocitos B, eosinófilos	Crecimiento y diferenciación de linfocitos B; producción de IgG, IgA e IgE; producción de eosinófilos; respuestas alérgicas
IL-10	Linfocitos TH2 CD4, ILCreg, Tr1 y linfocitos Treg	Linfocitos B, linfocitos TH1 CD4	Crecimiento de linfocitos B, inhibición de la respuesta TH1

RESPUESTA REGULADORA			
TGF-β (también IL-10)	Linfocitos Treg,Tr1, CD4, ILCreg	Linfocitos B, linfocitos T, macrófagos	Inmunosupresión de linfocitos B, linfocitos T, linfocitos NK y macrófagos; promoción de tolerancia oral, curación de heridas, producción de IgA

QUIMIOCINAS			
Quimiocinas α: quimiocinas CXC; dos cisteínas separadas por un aminoácido (IL-8; IP-10; GRO-α, GRO-β, GRO-γ)	Muchas células	Neutrófilos, linfocitos T, macrófagos	Quimiotaxis, activación
Quimiocinas β: quimiocinas CC; dos cisteínas adyacentes (MCP-1; MIP-α; MIP-β; RANTES)	Muchas células	Linfocitos T, macrófagos, basófilos	Quimiotaxis, activación

CD, grupo de diferenciación; *DC,* células dendríticas; *GM-CSF,* factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; *GRO-γ,* oncogén γ relacionado con el crecimiento; *IFN-α, β, γ,* interferón α, β, γ; *Ig,* inmunoglobulina; *IL,* interleucina; *ILC,* células linfoides innatas; *ILCreg,* célula linfoide innata reguladora; *IP,* proteína del interferón α; *MCP,* proteína quimiotáctica del monocito; *MIP,* proteína inflamatoria del macrófago; *NK,* linfocitos citolíticos; *PMN,* leucocito polimorfonuclear; *RANTES,* citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación; *TGF-β,* factor de crecimiento transformador β; *TH,* (linfocito) T cooperador; *TNF-α,* factor de necrosis tumoral α; *Treg,* linfocito T regulador; *Tr1,* linfocito T regulador tipo 1.

[a] Se aplica a uno o más tipos de células del linaje monocito/macrófago.

Cuadro 7.2 Principales células productoras de citocinas

Innatas (respuestas de fase aguda)

Células dendríticas, macrófagos, otras: IL-1, TNF-α, IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, GM-CSF, quimiocinas, IFN-α, IFN-β

Inmunitarias: linfocitos T (CD4 y CD8)

Linfocitos TH1: IL-2, IFN-γ, TNF-α, TNF-β, IL-3, GM-CSF
Linfocitos TH2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-3, IL-9, IL-13, GM-CSF, TNF-α
Linfocitos TH17: IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF, TNF-α
Linfocitos Treg: TGF-β e IL-10

CD, grupo de diferenciación; *GM-CSF,* factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; *IFN-α, β, γ,* interferón α, β, γ; *IL,* interleucina; *TGF-β,* factor de crecimiento transformador β; *TH,* (linfocito) T cooperador; *TNF-α,* factor de necrosis tumoral α; *Treg,* (linfocito)T regulador.

Células de la respuesta inmunitaria

En las respuestas inmunitarias intervienen células específicas con funciones definidas. Las características de estas células, su aspecto y su número se muestran en la figura 7.1 y en las tablas 7.2 y 7.3. *Para cada una de las células, recuerde* ***CAFP:*** *marcadores de superficie* ***c****elular (p. ej., CD4, TCR, etc.),* ***a****cciones (matar, suprimir, activar, etc.),* ***f****unción (tipo de respuesta) y* ***p****roductos (citocinas, anticuerpos, etc.).* Los leucocitos pueden distinguirse según su: 1) forma; 2) tinción histológica; 3) funciones inmunitarias, y 4) marcadores intracelulares y de la superficie celular. Los linfocitos B y T pueden distinguirse porque expresan receptores para el antígeno en su superficie, inmunoglobulina en los linfocitos B y receptor del linfocito T (TCR) en los linfocitos T. Otras proteínas de la superficie distinguen subgrupos de estos tipos de células y otras células. Estos marcadores proteínicos se han identificado con anticuerpos monoclonales. Se han definido dentro de grupos de diferenciación (determinados por todos los anticuerpos monoclonales que reconocen la misma molécula (p. ej., CD4) o grupo de moléculas (p. ej., CD3) y los marcadores indicados por números **«CD»** (grupo de diferenciación) (tabla 7.4). Además, **todas las células nucleadas expresan antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC I, *major histocompatibility complex I*)** (seres humanos: HLA-A, HLA-B, HLA-C).

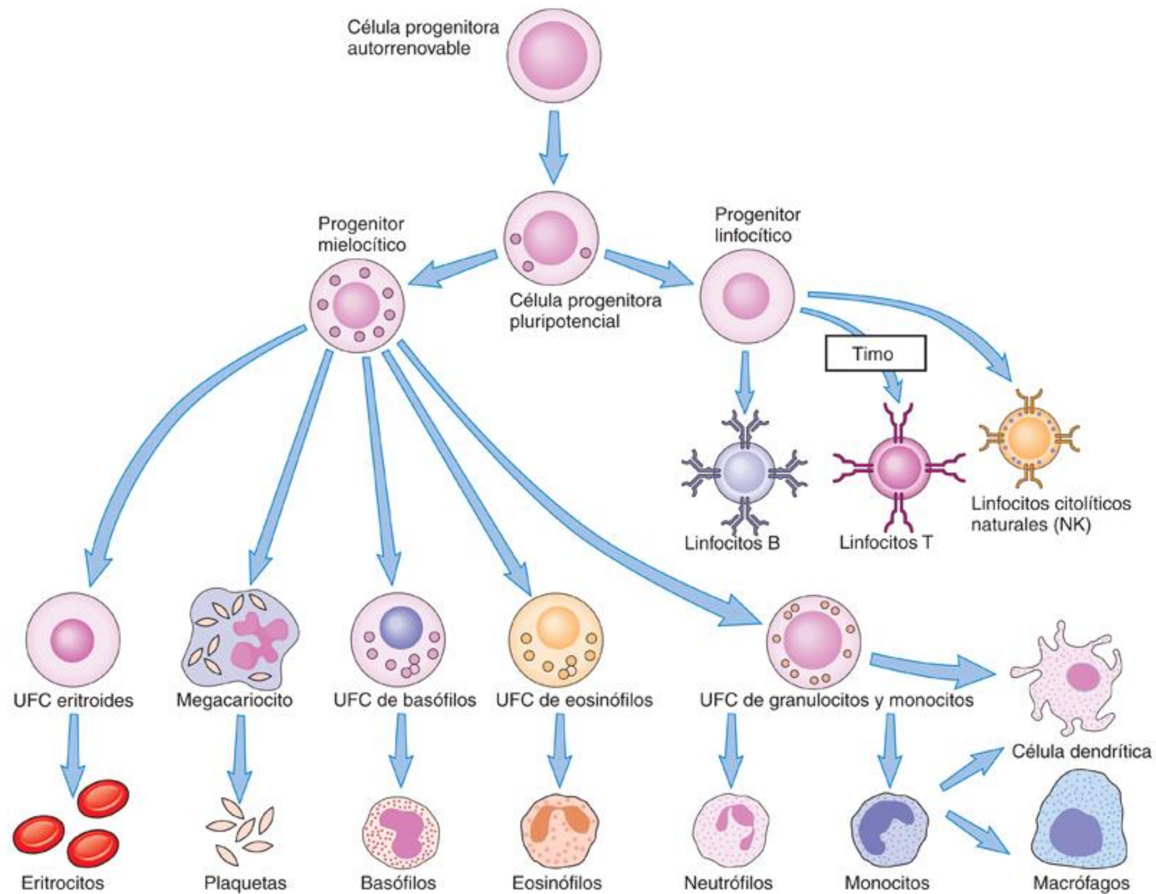


FIG. 7.1 Morfología y linaje de las células implicadas en la respuesta inmunitaria. Las células progenitoras pluripotenciales y las unidades formadoras de colonias *(UFC)* son células de vida larga capaces de reabastecer más células diferenciadas funcionales y diferenciadas en fase terminal. (Modificada de Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., et al., 2015. *Cellular and Molecular Immunology*, eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Tabla 7.2

Células de la respuesta inmunitaria

Células	Características y funciones
ILC	Producen citocinas en respuesta a desencadenantes microbianos y de otro tipo
Linfocitos NK (ILC1)	Linfocitos granulares grandes Marcadores: receptores para el Fc de anticuerpos, KIR **Matan células cubiertas con anticuerpos e infectadas por virus o células tumorales** (sin restricción por el MHC)
CÉLULAS FAGOCÍTICAS	
Neutrófilos	Granulocitos con una vida corta, núcleo multilobulado y gránulos, formas en banda segmentadas (más inmaduros) **Fagocitan** y **matan bacterias** (leucocitos polimorfonucleares)
Eosinófilos	Núcleo bilobulado, citoplasma muy granulado, se tiñe con eosina Implicados en la defensa contra los parásitos y la respuesta alérgica
APC	Marcador: células que expresan el MHC clase II Procesa y presenta el antígeno a los linfocitos T CD4
Monocitos[a]	Núcleo con forma de herradura, lisosomas, gránulos *Precursores del linaje del macrófago y células dendríticas*, liberación de citocinas
Células dendríticas inmaduras	Sangre y tejido Citocinas en respuesta a la infección, procesan el antígeno

Células dendríticas[a]	Ganglios linfáticos, tejido La APC más potente; inicia y determina la naturaleza de la respuesta de los linfocitos T
Células de Langerhans[a]	**Presentes en la piel** **Como las células dendríticas inmaduras**
Macrófagos[a]	Posible permanencia en el tejido, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos; activados por IFN-γ y TNF Marcadores: células granulares grandes; receptores para Fc y C3b (M2) Elimina restos, mantiene la función tisular normal y facilita la reparación, APC (M1) Las células activadas inician la respuesta inflamatoria y de fase aguda; **las células activadas son antibacterianas, APC**
LINFOCITOS T QUE RESPONDEN AL ANTÍGENO	
Linfocitos T (todos)	Maduran en el timo; núcleo grande, citoplasma pequeño Marcadores: CD2, CD3, TCR
Linfocitos T TCR α/β CD4	Linfocitos cooperadores; **activación** mediante las APC a través de la **presentación del antígeno en MHC clase II** Producen citocinas; activan las APC; estimulan el crecimiento de linfocitos T y linfocitos B; promueven la diferenciación de linfocitos B (cambio de clase, producción de anticuerpos) **Subtipo TH1** (producción de IL-2, IFN-γ, LT): activa los macrófagos y las defensas celulares locales y sistémicas (como HTR, linfocitos citolíticos T CD8) y la producción de anticuerpos **Subtipo TH2** (producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10): promueve respuestas humorales (de anticuerpos) (sistémicas) **Subtipo TH17** (IL-17, TNF-α, IL-21, IL-22): estimula las células epiteliales y los neutrófilos y la inflamación **Linfocitos Treg, Tr1** (TGF-β, IL-10): controlan la activación de linfocitos T CD4 y CD8 y de otras células; importantes para la tolerancia inmunitaria
Linfocitos NKT α/β	Marcadores: receptores de linfocitos NK, TCR α/β para glucolípidos en CD1
	Respuesta rápida a la infección, liberación de citocinas
Linfocitos MAIT α/β	Marcadores: TCR α/β para vitamina B2 de bacterias unidos a MR-1
	Respuesta rápida a la infección, liberación de citocinas
Linfocitos T TCR γ/δ	Marcadores: CD2, CD3, TCR γ/δ
	Detector temprano de algunas infecciones bacterianas y estrés celular, liberación de citocinas
Linfocitos T CD8 α/β	Reconocimiento de antígeno presentado por **antígenos MHC de clase I** en todas las células
	Destruyen células infectadas por virus, tumorales y trasplantadas no propias; secretan citocinas
CÉLULAS QUE PRODUCEN ANTICUERPOS	
Linfocitos B	Maduran en la médula ósea, placas de Peyer Núcleo grande, citoplasma pequeño; activación mediante antígenos y factores de linfocitos T Marcadores: anticuerpo de superficie, **antígenos del MHC clase II** Producen anticuerpos y presentan antígenos
Células plasmáticas	Núcleo pequeño, citoplasma grande Diferenciación terminal, fábricas de anticuerpos
OTRAS CÉLULAS	
Basófilos/mastocitos	Granulocíticos Marcador: receptores para Fc de IgE Liberan histamina, proporcionan la respuesta alérgica, son antiparasitarios
Plaquetas	Liberan factores de la coagulación, péptidos antimicrobianos, quimiocinas y citocinas al activarse

APC, células fagocíticas presentadoras de antígenos; *Fc*, región del fragmento cristalizable de la inmunoglobulina; *HTR*, hipersensibilidad de tipo retardado; *IFN-γ*, interferón γ; *Ig*, inmunoglobulina; *IL*, interleucina; *ILC*, células linfoides innatas; *KIR*, receptores inmunoglobulínicos de linfocito citolítico; *LT*, linfotoxina; *MAIT*, linfocito T invariante asociado a las mucosas; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad; *MR-1*, proteína 1 relacionada con el MHC; *NK*, linfocito citolítico natural; *NKT*, linfocito T citolítico natural; *TCR*, receptor del linfocito T; *TGF-β*, factor de crecimiento transformador β; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF-α*, factor de necrosis tumoral α; *Treg*, regulador T; *Tr1*, linfocito regulador tipo 1.

[a] Linaje monocito/macrófago.

Tabla 7.3

Cifras normales de células sanguíneas

Tipo de célula	Número medio por microlitro	Límites normales
Leucocitos	7.400	4.500-11.000
Neutrófilos	4.400	1.800-7.700
Eosinófilos	200	0-450
Basófilos	40	0-200
Linfocitos	2.500	1.000-4.800
Monocitos	300	0-800

Modificada de Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., et al., 2015. *Cellular and Molecular Immunology,* eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.

Tabla 7.4

Selección de marcadores de grupo de diferenciación importantes

Marcadores CD	Identidad y función	Célula
CD1 (a-d)	Similar al MHC I, presentación de antígeno glucolipídico	DC, macrófago
CD2 (LFA-3R)	Receptor de eritrocitos, adhesión	Linfocitos T
CD3	Subunidad del TCR (γ, δ, ε, ζ, η); activación	Linfocitos T
CD4	Receptor del MHC clase II	Subgrupo de linfocitos T, monocitos, algunas DC
CD8	Receptor del MHC clase I	Subgrupo de linfocitos T
CD11b (CR3)	Receptor para el C3b del complemento (cadena α)	NK, células mielocíticas
CD14	Receptor para LPS	Células mielocíticas (monocitos, macrófagos)
CD16 (Fc-γ RIII)	Fagocitosis y CCDA	Marcador de los linfocitos NK, macrófagos, neutrófilos
CD21 (CR2)	Receptor del C3d del complemento, receptor para VEB, activación del linfocito B	Linfocitos B
CD25	Receptor para IL-2 (cadena α), marcador temprano de activación, marcador de células reguladoras	Linfocitos T y linfocitos B activados, linfocitos T reguladores
CD28	Receptor para coestimulación B7: activación	Linfocitos T
CD40	Estimulación de linfocitos B, DC y macrófagos	Linfocito B, macrófago
CD40 L	Ligando de CD40	Linfocito T
CD45RO	Isoforma (en células de memoria)	Linfocito T, linfocito B
CD56 (NKH1)	Molécula de adhesión	Linfocito NK
CD69	Marcador de la activación celular	Linfocitos T, B y NK activados y macrófagos
CD80 (B7-1)	Coestimulación de linfocitos T	DC, macrófagos, linfocito B
CD86 (B7-2)	Coestimulación de linfocitos T	DC, macrófagos, linfocito B
CD95 (Fas)	Inductor de apoptosis	Muchas células
CD152 (CTLA-4)	Receptor para B7; tolerancia	Linfocito T
CD178 (FasL)	Ligando de Fas: inductor de apoptosis	Linfocitos NK, linfocitos T citotóxicos
MOLÉCULAS DE ADHESIÓN		
CD11a	LFA-1 (cadena α)	—
CD29	VLA (cadena β)	—
VLA-1, VLA-2, VLA-3	Integrinas α	Linfocitos T
VLA-4	Receptor de migración dirigida, integrina $α_4$	Linfocito T, linfocito B, monocito

CD50	ICAM-3	Linfocitos y leucocitos
CD54	ICAM-1	—
CD58	LFA-3	—

CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; *CD,* grupo de diferenciación; *CTLA-4,* proteína asociada al linfocito T citotóxico 4; *DC,* célula dendrítica; *ICAM-1, 3,* moléculas de adhesión intercelular 1 y 3; *IL,* interleucina; *LFA-1, 3R,* antígenos asociados a la función del leucocito 1 y 3R; *LPS,* lipopolisacárido; *MHC,* complejo principal de histocompatibilidad; *NK,* (linfocito) citolítico natural; *TCR,* receptor del linfocito T para el antígeno; *VEB,* virus de Epstein-Barr; *VLA,* activación muy tardía (antígeno).

Modificada de Male, D., Cooke, A., Owen, M., et al., 1996. *Advanced Immunology,* third ed. Mosby, St. Louis, MO.

Una clase especial de células que son las **células presentadoras de antígenos** (**APC,** *antigen-presenting cells*) **expresan los antígenos del MHC de clase II** (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ). Las células que presentan péptidos antigénicos a los linfocitos T son las células dendríticas (DC, *dendritic cells*), las células de la familia de los macrófagos, los linfocitos B y un número limitado de otros tipos de células.

Diferenciación celular hematopoyética

La diferenciación de una célula progenitora común, denominada **célula progenitora pluripotencial,** produce todas las células sanguíneas. La diferenciación de estas células empieza durante el desarrollo del feto y continúa a lo largo de toda la vida. La célula progenitora pluripotencial se diferencia en células progenitoras (denominadas algunas veces unidades formadoras de colonias) para los diferentes linajes de células sanguíneas, entre ellos los linajes linfocítico (linfocitos T y linfocitos B), mielocítico, eritrocítico y megacarioblástico (origen de las plaquetas) (v. fig. 7.1). Las células progenitoras residen principalmente en la médula ósea, pero también pueden aislarse de la sangre fetal en los cordones umbilicales y de forma muy infrecuente en la sangre de los adultos. La diferenciación de las células progenitoras en células sanguíneas funcionales está desencadenada por interacciones específicas en la superficie celular con células estromales de la médula y citocinas específicas producidas por estas y otras células.

La médula ósea y el timo se consideran **órganos linfáticos primarios** (fig. 7.2 y cuadro 7.3). Estos sitios de diferenciación linfocítica inicial son esenciales para el desarrollo del sistema inmunitario. El timo es esencial durante el nacimiento para el desarrollo de los linfocitos T, pero con la edad se reduce y a lo largo de la vida otros tejidos adoptan su función. Los **órganos linfáticos secundarios** son los **ganglios linfáticos,** el **bazo,** la **piel** y el **tejido linfoide asociado a mucosas (MALT);** este último incluye además el tejido linfático asociado al intestino (p. ej., las placas de Peyer) y el tejido linfático asociado al bronquio (p. ej., el pulmón). En estos sitios residen las DC, las células linfoides innatas (ILC, *innate lymphoid cells*) los linfocitos B y los linfocitos T, así como otras células, y responden a los ataques antigénicos. Los órganos linfoides primarios y secundarios producen quimiocinas y expresan moléculas de adhesión de la superficie celular **(adhesinas)** que interactúan con los receptores de migración dirigida **(moléculas de adhesión celular)** para atraer y retener a esas células.

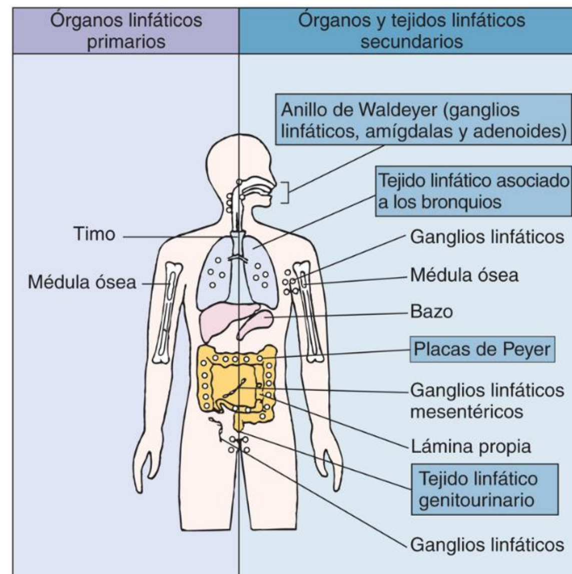


FIG. 7.2 Organos del sistema inmunitario. El timo y la médula ósea son órganos linfáticos primarios. En ellos maduran los linfocitos T y los linfocitos B, respectivamente. Las respuestas inmunitarias celulares y humorales se desarrollan en los órganos linfáticos secundarios (periféricos) y en los tejidos; en estos órganos se generan las células efectoras y de memoria. El bazo responde predominantemente a los antígenos vehiculados por la sangre. Los ganglios linfáticos organizan respuestas inmunitarias contra antígenos del líquido intercelular y en la linfa, que se absorben a través de la piel (ganglios superficiales) o de las vísceras internas (ganglios profundos). Las amígdalas, las placas de Peyer y otros tejidos linfáticos asociados a las mucosas *(recuadros azules)* responden a los antígenos que han atravesado las barreras mucosas. (De Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B., et al., 2013. *Immunology,* eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Cuadro 7.3 Órganos inmunitarios

Timo

Necesario en el nacimiento para el desarrollo del linfocito T
Lugar de maduración del linfocito T y de desarrollo de la tolerancia central

Médula ósea

Fuente de células troncales
Maduración del linfocito B y desarrollo de tolerancia central

Ganglio linfático

Folículo: zona del linfocito B

Centro germinal: lugar de proliferación del linfocito B y desarrollo de células plasmáticas y de memoria

Paracorteza: zona del linfocito T

Bazo

Pulpa blanca

Folículos: zona del linfocito B
PALS: zona del linfocito T

Pulpa roja

Región rica en macrófagos para filtrar la sangre, eliminación de células dañadas y microorganismos

Tejido linfático asociado a mucosa

Piel

PALS, vaina linfoide periarteriolar *(periarteriolar lymphoid sheath).*

El bazo y los ganglios linfáticos son órganos encapsulados con áreas determinadas para los linfocitos B y los linfocitos T. Estas localizaciones facilitan las interacciones que promueven las respuestas inmunitarias al antígeno (fig. 7.3). La proliferación de los linfocitos en respuesta a un desafío infeccioso hace que los tejidos se hinchen (es decir, «ganglios tumefactos»).

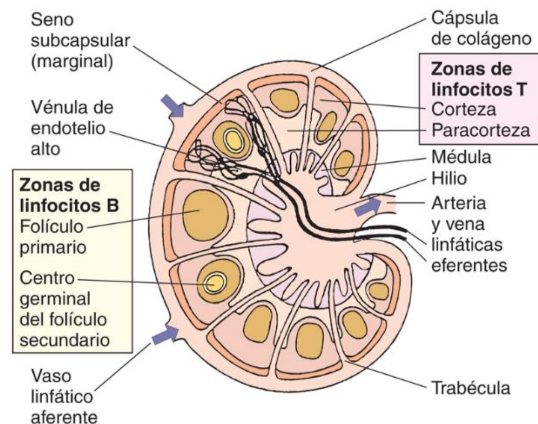


FIG. 7.3 Organización del ganglio linfático. Debajo de la cápsula de colágeno está el seno subcapsular, que está revestido de células fagocíticas. Los linfocitos y los antígenos de los espacios tisulares circundantes o de los ganglios adyacentes pasan al interior del seno mediante el sistema linfático aferente. La corteza contiene linfocitos B agrupados en folículos primarios y linfocitos B estimulados en los folículos secundarios (centros germinales). La paracorteza contiene principalmente linfocitos T y células dendríticas (células presentadoras de antígenos). Todos los ganglios linfáticos tienen sus aportes arteriales y venosos. Los linfocitos entran en el ganglio desde la circulación a través de vénulas de endotelio alto muy especializadas existentes en la paracorteza. La médula contiene linfocitos T y linfocitos B, y la mayoría de las células plasmáticas del ganglio linfático organizadas en cordones de tejido linfático. Los linfocitos pueden abandonar el ganglio solo a través de los vasos linfáticos eferentes. (De Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B., et al., 2013. *Immunology,* eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Los **ganglios linfáticos** son órganos con forma de riñón, con un diámetro de 2 a 10 mm, que filtran el líquido que viene de los espacios intercelulares al sistema linfático, casi como plantas depuradoras. El ganglio linfático se construye para optimizar el encuentro de las respuestas innata (DC y macrófagos) e inmunitaria de los linfocitos (B y T) con el fin de iniciar y expandir las respuestas inmunitarias específicas. Un ganglio linfático consta de tres capas:

1. La corteza, la capa externa que contiene principalmente linfocitos B, algunos linfocitos T, DC foliculares y macrófagos organizados en estructuras llamadas *folículos* y, si están activados, centros germinales.
2. La paracorteza: contiene linfocitos T y DC. Las DC presentan los antígenos a los linfocitos T para iniciar las respuestas inmunitarias.
3. La médula: contiene linfocitos B, linfocitos T y células plasmáticas que producen los anticuerpos, así como canales para el líquido linfático.

El **bazo** es un órgano grande que actúa como un ganglio linfático y también filtra antígenos, bacterias encapsuladas y virus de la sangre y elimina las células sanguíneas y las plaquetas envejecidas (fig. 7.4). El bazo está formado por dos tipos de tejido, la pulpa blanca y la pulpa roja. La pulpa blanca consiste en arteriolas rodeadas por células linfáticas (vainas linfáticas periarteriales) en las que los **linfocitos T** rodean a la arteriola central. Los **linfocitos B** se organizan en folículos primarios sin estimular o secundarios estimulados que tienen un centro germinal. El centro germinal contiene células de memoria, macrófagos y DC foliculares. La pulpa roja es una zona de almacenamiento de células sanguíneas y el sitio de recambio de plaquetas y eritrocitos envejecidos. *Una recomendación para recordarlo: no hay T en el folículo ni en el centro germinal pero hay T en la paracorteza y en la vaina linfática periarteriolar.*

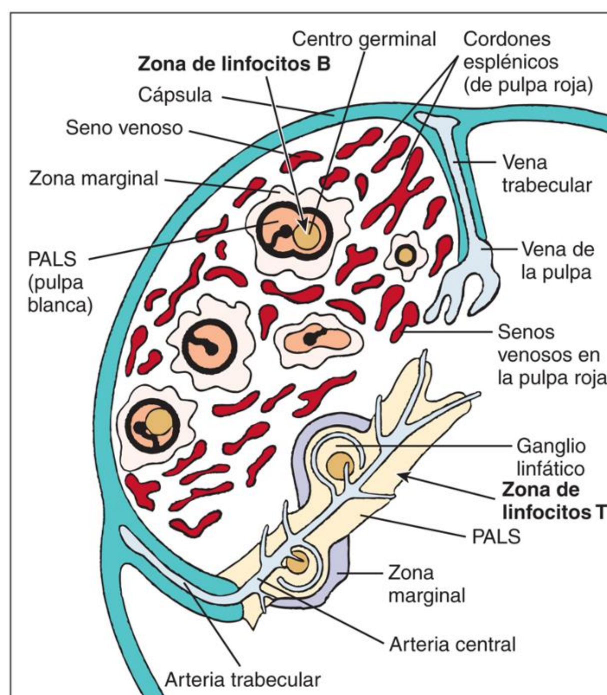


FIG. 7.4 Organización del tejido linfático en el bazo. La pulpa blanca contiene centros germinales y está rodeada por la zona marginal, que contiene numerosos macrófagos, células presentadoras de antígeno, linfocitos B que recirculan lentamente y linfocitos citolíticos naturales. Los linfocitos T residen en la vaina linfática periarteriolar *(PALS).* La pulpa roja contiene senos venosos separados por cordones esplénicos. La sangre entra en los tejidos por las arterias trabeculares, que originan arterias centrales muy ramificadas. Algunas arterias acaban en la pulpa blanca, donde irrigan los centros germinales y las zonas del manto, pero la mayoría se vacía en las zonas marginales o cerca de ellas. (De Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B., et al., 2013. *Immunology,* eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

La **epidermis** de la **piel** contiene queratinocitos y células de Langerhans, y la **dermis** contiene DC, linfocitos B y T, macrófagos y mastocitos. Un gran número de linfocitos T de memoria circula continuamente en estas capas de la piel. Los queratinocitos epidérmicos forman parte del sistema de defensa antimicrobiano innato.

El **MALT** contiene conjuntos menos estructurados de células linfáticas (fig. 7.5). Por ejemplo, las **placas de Peyer** a lo largo de la pared intestinal tienen células especiales en el epitelio (células M) que llevan los antígenos desde la luz a esta estructura parecida a un miniganglio linfático que contiene DC y linfocitos en regiones definidas (T [interfoliculares] y B [germinales]). Las DC, los linfocitos T y los linfocitos B residen también en la lámina propia justo por debajo del epitelio. Aunque se ha creído que son prescindibles, las **amígdalas** son una parte importante del MALT. Estos órganos linfoepiteliales toman muestras de los microorganismos en las zonas oral y nasal. Las amígdalas contienen un gran número de linfocitos B de memoria y maduros (del 50 al 90% de los linfocitos) que emplean sus anticuerpos para detectar microorganismos patógenos específicos y, con las DC y los linfocitos T, pueden iniciar las respuestas inmunitarias. Una infección o una respuesta a la infección pueden provocar la tumefacción de las amígdalas.

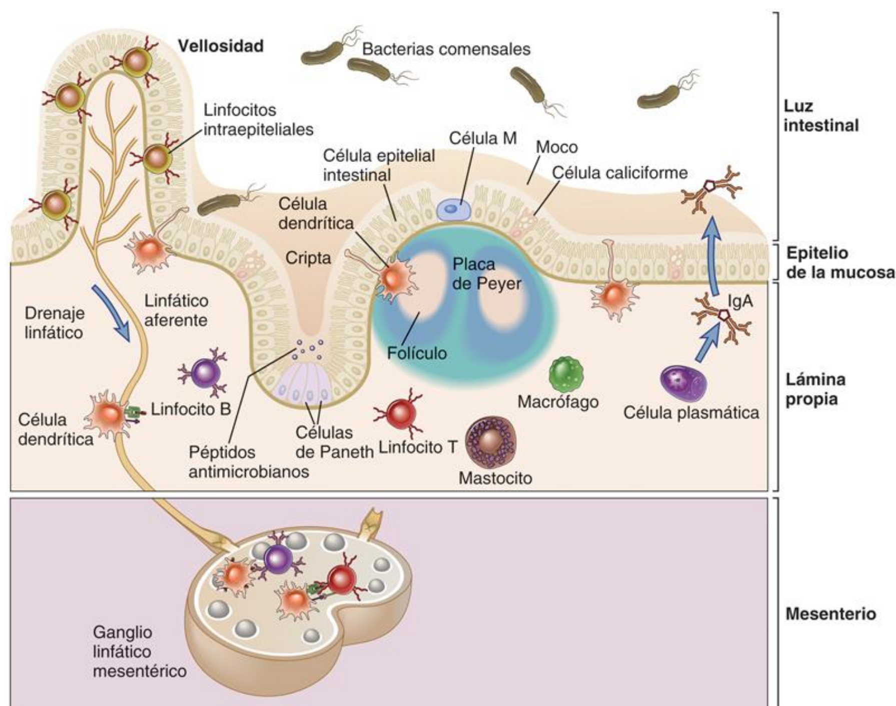


FIG. 7.5 Las células linfáticas estimuladas con un antígeno en las placas de Peyer (o los pulmones u otras zonas de la mucosa) migran a través de los ganglios linfáticos regionales y el conducto torácico hacia el torrente sanguíneo, y después a la lámina propia del intestino y probablemente otras superficies mucosas. Así los linfocitos estimulados en una superficie mucosa pueden distribuirse a través del sistema del tejido linfático asociado a mucosas. *IgA*, inmunoglobulina A. (Modificada de Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., et al., 2015. *Cellular and Molecular Immunology,* eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Leucocitos polimorfonucleares

Los **leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos)** son células con una vida corta que constituyen del 50 al 70% de los leucocitos circulantes (v. fig. 7.1) y son una **defensa fagocítica** elemental contra la infección bacteriana y fúngica y un componente principal de la **respuesta inflamatoria.** Los **neutrófilos** tienen un diámetro de 9 a 14 µm, carecen de mitocondrias, tienen un citoplasma granulado en el que los gránulos se tiñen con tinciones ácidas y básicas y tienen un núcleo multilobulado. Los neutrófilos dejan la sangre y se concentran en el sitio de la infección en respuesta a los factores quimiotácticos. Durante una infección, se reclutan neutrófilos de la médula ósea para aumentar su número en la sangre y entre ellos se incluyen formas precursoras. Estas precursoras se denominan **cayados,** en contraposición a **los neutrófilos segmentados** y diferenciados de forma terminal. Este cambio en los neutrófilos en el hemograma se denomina *desviación a la izquierda con incremento de los cayados respecto a los segmentados.* Los neutrófilos ingieren bacterias mediante fagocitosis y exponen las bacterias a sustancias antibacterianas y enzimas presentes en los **gránulos primarios (azurófilos)** y **secundarios (específicos).** Los gránulos primarios son reservorios para enzimas como la mieloperoxidasa, la glucuronidasa β, la elastasa y la catepsina G. Los gránulos específicos sirven de reservorios para la lisozima y la lactoferrina. Los neutrófilos muertos liberan una red antimicrobiana adherente de ácido desoxirribonucleico (ADN) y otras fibras denominada **trampa extracelular del neutrófilo.** Los neutrófilos muertos son el componente principal del **pus.**

Los **eosinófilos** son células muy granuladas (con un diámetro de 11 a 15 μm) con núcleos bilobulados que se tiñen con el colorante ácido eosina Y. También son fagocíticos, móviles y granulados. Los gránulos contienen fosfatasa ácida, peroxidasa y proteínas eosinofílicas básicas. Los eosinófilos intervienen en la defensa contra las **infecciones parasitarias.** Las proteínas eosinofílicas básicas son tóxicas para muchos parásitos. Los **mastocitos** y los **basófilos** son granulocitos no fagocíticos que liberan el contenido de sus gránulos en respuesta a desencadenantes inflamatorios y durante las respuestas alérgicas (hipersensibilidad del tipo 1).

Sistema mononuclear fagocítico

El **sistema mononuclear fagocítico** tiene células mielocíticas y consta de monocitos (v. fig. 7.1) en la sangre, **macrófagos** y **DC.** Los **monocitos** tienen un diámetro de 10 a 18 μm con un núcleo único lobulado en forma de judía. Representan del 3 al 8% de los leucocitos de la sangre periférica. Los monocitos siguen a los neutrófilos dentro del tejido como un componente celular temprano de la inflamación. Los monocitos pueden diferenciarse en macrófagos y DC.

Los **macrófagos** son células con una vida larga que pueden ser residentes en los tejidos y derivar de saco vitelino embrionario o de monocitos que se reclutan a los tejidos y derivan de la médula ósea. Son fagocíticas, contienen lisosomas y, a diferencia de los neutrófilos, tienen mitocondrias. Los macrófagos tienen las siguientes funciones básicas: 1) la fagocitosis y la degradación de detritus y microorganismos; 2) la presentación del antígeno a los linfocitos T para aumentar las respuestas inmunitarias específicas, y 3) la secreción de citocinas que mantienen la función tisular normal y reparan **(macrófagos M2)** o son antimicrobianos y promueven la inflamación **(macrófagos M1)** (fig. 7.6; v. fig. 8.3). Los macrófagos expresan receptores en la superficie celular para la porción Fc de la inmunoglobulina G **(Fc-γ RI, Fc-γ RII, Fc-γ RIII)** y para el producto C3b de la cascada del complemento **(CR1, CR3).** Estos receptores facilitan la fagocitosis y la eliminación del antígeno, de células muertas, así como de las bacterias o los virus cubiertos con estas proteínas. Los **receptores tipo Toll y otros de reconocimiento del patrón** reconocen los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos y activan las respuestas protectoras. Los macrófagos también expresan el **antígeno del MHC clase II,** que permite a estas células presentar el antígeno a los linfocitos T CD4 cooperadores para que expandan la respuesta inmunitaria. Los macrófagos secretan **interleucina (IL) 1, IL-6, factor de necrosis tumoral α, IL-12, IL-23** y otras moléculas al detectar bacterias, lo que estimula las respuestas inmunitarias e inflamatorias, entre ellas la fiebre.

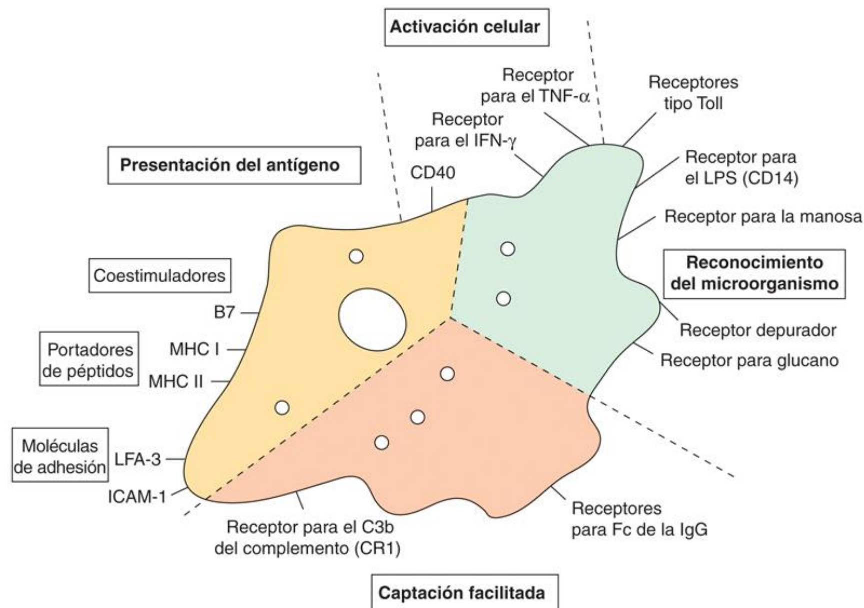


FIG. 7.6 Las estructuras presentes en la superficie del macrófago intervienen en la función celular. Los receptores para los componentes bacterianos, el anticuerpo y el complemento (para la opsonización) promueven la activación y la fagocitosis del antígeno; otros receptores promueven la presentación y la activación del antígeno de los linfocitos T. La célula dendrítica comparte muchas de estas características. *ICAM-1,* molécula de adhesión intracelular 1; *IFN-γ,* interferón γ; *Ig,* inmunoglobulina; *LFA-3,* antígeno leucocítico funcional 3; *LPS,* lipopolisacárido; *MHC,* antígeno del complejo principal de histocompatibilidad de clase I o II; *TNF-α,* factor de necrosis tumoral α.

Los macrófagos residentes tisulares son: *los macrófagos alveolares en los pulmones, las células de Kupffer en el hígado, las células mesangiales intraglomerulares en el riñón, los histiocitos en el tejido conjuntivo, los osteoclastos, las células sinoviales y las células de la microglía en el encéfalo.* Estos macrófagos descienden de células del saco vitelino y participan principalmente en funciones de mantenimiento tisular, angiogénesis y reparación (macrófagos M2). Las formas maduras de estas células tienen formas distintas que corresponden a su localización y función tisular última y pueden expresar un subgrupo de actividades de los macrófagos o marcadores de la superficie de la célula.

Los monocitos y los macrófagos reclutados activados por una citocina derivada de los linfocitos T, el **IFN-γ,** generan **macrófagos M1,** que tienen aumentadas las capacidades fagocítica, destructora y presentadora de antígenos y producen citocinas que promueven la inflamación.

Células dendríticas

Las DC tienen tentáculos parecidos a los del pulpo y una gran superficie para interactuar con los linfocitos. Hay tres tipos funcionales de DC: foliculares, mieloides y plasmocitoides.

Las **DC foliculares** se localizan en las regiones de los linfocitos B de los ganglios linfáticos y del bazo, *no* tienen un origen hematopoyético y *no procesan antígenos,* pero tienen tentáculos (dendritas) y una superficie «pegajosa» para concentrar y *presentar antígenos a los linfocitos B.*

Las **DC plasmocitoides** se parecen a las células plasmáticas, están en la sangre y producen grandes cantidades de IFN-α y citocinas en respuesta a infecciones víricas y de otro tipo, y también pueden presentar antígenos a los linfocitos T.

Las DC de origen mieloide son **APC profesionales para los linfocitos T** que también pueden producir citocinas. En los tejidos y la sangre se encuentran diferentes tipos de DC inmaduras y maduras; entre ellas están las **células de Langerhans** en la piel, las **células dérmicas intersticiales,** las **DC esplénicas marginales** y las DC en el **hígado,** el **timo,** los **centros germinales de los ganglios linfáticos** y la **sangre.** Las DC pueden derivar de células progenitoras mieloides o de monocitos. Las **DC inmaduras** capturan y fagocitan al antígeno de forma eficaz, y liberan citocinas para activar y dirigir la respuesta inmunitaria subsiguiente. Al madurar, las DC se dirigen hacia las regiones de los ganglios linfáticos ricas en linfocitos T para presentar el antígeno en moléculas MHC de las clases I y II. *Las DC son las únicas APC que pueden iniciar una respuesta inmunitaria con un linfocito T virgen* y también dirigen (D de directora) la naturaleza de la respuesta subsiguiente de linfocitos T (TH1, TH2, TH17, Treg).

Linfocitos

Los linfocitos tienen un diámetro de 6 a 10 µm, por lo que son más pequeños que los leucocitos. Hay tres clases de linfocitos, los **linfocitos B,** los **linfocitos T** y las **ILC.** Estas células tienen un núcleo grande y un citoplasma agranular más pequeño. Aunque sus rasgos morfológicos son similares, pueden distinguirse por su función y por sus marcadores de superficie (tabla 7.5).

Tabla 7.5

Comparación entre los linfocitos B y los linfocitos T

Propiedad	Linfocitos T	Linfocitos B
Origen	Médula ósea	Médula ósea
Maduración	Timo	Médula ósea, placas de Peyer
Funciones	Diversas (v. sección subgrupos)	**Producción de anticuerpos** Presentación del antígeno a los linfocitos T
Respuesta protectora	Aumento y control de las respuestas innata e inmunitaria; resolución de infecciones intracelulares y fúngicas	El anticuerpo protege contra el nuevo ataque, bloquea la propagación de la sustancia en la sangre, opsoniza, etc.
Productos[a]	Citocinas, factores de crecimiento, sustancias citolíticas (perforina, granzimas)	IgM, IgD, IgG, IgA o IgE
Diferenciación por marcadores de superficie	CD2 (receptor para eritrocitos de carnero), TCR, CD3	Anticuerpos de superficie, receptores para el complemento, antígenos del MHC clase II
Subgrupos	**CD4 TH0:** precursor de cooperador **CD4 TH1:** activa el crecimiento de linfocitos B, T y NK; activa macrófagos, CTL y respuestas HTR y producción de IgG **CD4 TH2:** activa el crecimiento de linfocitos B y T; promueve la producción de IgG, IgE e IgA **CD4 TH17:** antibacteriano, inflamación **CD4 Treg, Tr1:** supresión y regulación **CD8:** linfocitos T citotóxicos (CTL), producción de citocinas **NKT, MAIT, T γ/δ:** respuesta rápida a la infección **Linfocitos de memoria:** vida larga, respuesta anamnésica	**Linfocitos B (IgM, IgD):** anticuerpo, presentación del antígeno **Linfocitos B (IgG o IgE o IgA):** anticuerpo, presentación del antígeno **Linfocitos B-1, B de la zona marginal:** producción de anticuerpos naturales **Célula plasmática:** fábricas de anticuerpos en última fase de diferenciación **Células de memoria:** vida larga, respuesta anamnésica

CD, grupo de diferenciación; *CTL,* linfocito T citotóxico; *HTR,* hipersensibilidad de tipo retardado; *Ig,* inmunoglobulina; *MAIT,* linfocitos T invariantes asociados a las mucosas; *MHC,* complejo principal de histocompatibilidad; *NKT,* (linfocito) T citolítico natural; *TCR,* receptor del linfocito T; *TH,* (linfocito) T cooperador; *Treg,* linfocito T regulador; *Tr1,* linfocito regulador tipo 1.

[a] Dependiendo del subgrupo.

Los **linfocitos T** adquieren su nombre porque se desarrollan en el ***t***imo. Los linfocitos T tienen dos funciones principales en respuesta a un antígeno extraño:

1. Regular, suprimir (cuando sea necesario) y activar las respuestas inmunitarias e inflamatorias mediante interacciones intercelulares y la liberación de citocinas.
2. Destruir directamente las células infectadas por virus, las células extrañas (p. ej., los injertos tisulares) y los tumores al promover la apoptosis.

Los linfocitos T constituyen hasta el 60-80% de los linfocitos de la sangre periférica. Los linfocitos T se distinguían al principio de los linfocitos B por su capacidad de unirse y rodearse a sí mismos (formando rosetas) de eritrocitos de carnero a través de la molécula CD2. Todos los linfocitos T expresan un **TCR,** que se une al antígeno, que se asemeja al anticuerpo pero difiere de este, y las proteínas **asociadas CD2** y **CD3** en su superficie celular (fig. 7.7). Los linfocitos T se dividen en grupos principales según el tipo de TCR y por la expresión de la superficie celular de dos proteínas, CD4 y CD8. La mayoría de los linfocitos T expresa el **TCR α/β.** Los **linfocitos T que expresan CD4** son **linfocitos T cooperadores** y son sobre todo células que producen citocinas que ayudan a iniciar, dirigir y regular las respuestas innatas e inmunitarias. Los linfocitos T CD4 pueden dividirse a su vez en TH0, TH1, TH2, TH17, Treg, Tr1 y otros subgrupos según el espectro de las citocinas que secretan y el tipo de respuesta inmunitaria que promueven. Los linfocitos TH1 promueven las respuestas locales, de anticuerpos e inflamatorias celulares, mientras que los linfocitos TH2 promueven la producción de anticuerpos. Los linfocitos TH17 activan la inflamación inducida por las células epiteliales y los neutrófilos y otras respuestas, y los linfocitos Treg y Tr1 inducibles regulan la respuesta inmunitaria para mantener el equilibrio y la tolerancia de lo propio. Los **linfocitos T CD8** también liberan citocinas pero destacan sobre todo por su capacidad para reconocer y destruir (por medio de la apoptosis) las células infectadas por virus, los trasplantes de tejido extraño (no autoinjertos) y las células tumorales como los linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T CD8 además son responsables de la supresión de las respuestas inmunitarias. Los linfocitos T también producen **células de memoria** que expresan CD45RO. Otros linfocitos T con TCR α/β son los linfocitos T invariantes asociados a las mucosas y los linfocitos T NK, así como los **linfocitos T γ/δ**, que expresan el **TCR γ/δ** pero no CD4 ni CD8. Estas células residen generalmente en la piel y las mucosas y son células importantes productoras de citocinas que ayudan a iniciar y mantener las respuestas inmunitarias.

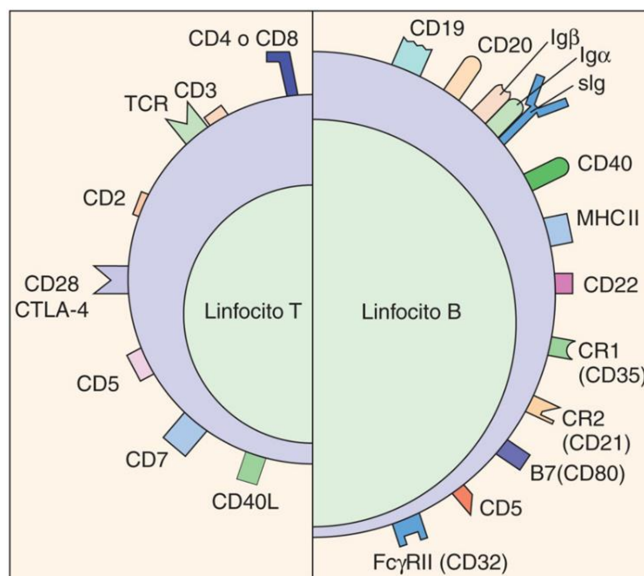


FIG. 7.7 Marcadores de la superficie de los linfocitos B y T humanos.

La función principal de los **linfocitos B** es **producir anticuerpos,** pero la mayoría de los linfocitos B también interiorizan el antígeno, lo procesan y lo presentan a los linfocitos T para recabar su ayuda y extender la respuesta inmunitaria. Estos linfocitos B pueden identificarse por la presencia de inmunoglobulinas, moléculas del MHC clase II y receptores para los productos C3b y C3d de la cascada del complemento (CR1, CR2) en sus superficies celulares (v. fig. 7.7). El nombre linfocitos B se deriva de su sitio de diferenciación, la ***b***olsa de Fabricio en las aves y la médula ósea (*bone marrow*) en los mamíferos. Los linfocitos B activados bien sufren apoptosis, evolucionan a **linfocitos de memoria,** que expresan el marcador de superficie celular CD45RO y circulan hasta que el antígeno específico los activa, o bien se diferencian hacia una fase terminal en células plasmáticas. Las **células plasmáticas** tienen núcleos pequeños y un citoplasma grande para su trabajo como productores de anticuerpos. Las células plasmáticas son fábricas para la producción de anticuerpos. Entre los linfocitos B más primitivos se encuentran los **linfocitos B-1** y los **linfocitos B de la zona marginal. Los linfocitos B-1** derivan del hígado fetal y producen constantemente anticuerpos, pero de baja afinidad contra los polisacáridos bacterianos, los grupos ABO e incluso antígenos propios. Los **linfocitos B de la zona marginal** están presentes en el bazo. Los linfocitos B-1 y los linfocitos B de la zona marginal son especialmente importantes para producir anticuerpos contra los polisacáridos capsulares de las bacterias y los hongos.

Las **ILC** son linfocitos no T ni B que tienen algunas características parecidas a los linfocitos T e incluyen los **linfocitos NK**. Estas células se dividen en ILC1, ILC2 o ILC3, según las citocinas que producen y pueden iniciar, mantener y regular las respuestas del huésped. En el intestino, estas células producen citocinas que regulan la respuesta de la célula epitelial y de los linfocitos a la microbiota intestinal y facilitan la protección contra los helmintos. Los **linfocitos NK** (ILC1) son **linfocitos granulares grandes** que se parecen a los linfocitos T CD8 en su función citolítica sobre las células tumorales o infectadas por virus, pero difieren en el mecanismo con el que identifican la célula diana. Los linfocitos NK también pueden utilizar la lisis dependiente de anticuerpos, por lo que también se denominan **células de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA o K).** Los gránulos citoplasmáticos contienen proteínas citolíticas que intervienen en la destrucción.

Bibliografía

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, et al. *Cellular and Molecular Immunology*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M. *Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2007.

Eberl G, I Santo JP, Vivieer E. The brave new world of innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. 2015;16:1–5.

Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, Chiodini PL. *Mims' Medical Microbiology and Immunology*. Sixth ed. London: Elsevier; 2019.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. Ninth ed. New York: Garland Science; 2016.

Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. *Kuby Immunology*. Eigth ed. New York: WH Freeman; 2019.

Rich RR, et al. *Clinical Immunology Principles and Practice*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

Rosenthal KS. Are microbial symptoms "self-inflicted"? The consequences of immunopathology. *Infect Dis Clin Pract*. 2005;13:306–310.

Rosenthal KS. Vaccines make good immune theater: immunization as described in a three-act play. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14:35–45.

Rosenthal KS. Dealing with garbage is the immune system's main job. *MOJ Immunol*. 2017;5(6):00174: http://dx.doi.org/10.15406/moji.2017.05.00174. http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-05-00174.pdf.

Rosenthal KS. Immune monitoring of the body's borders. *AIMS Allergy and Immunol*. 2018;2(3):148–164: http://dx.doi.org/10.3934/Allergy.2018.3.148. http://www.aimspress.com/article/10.3934/Allergy.2018.3.148.

Rosenthal KS, Wilkinson JG. Flow cytometry and immunospeak. *Infect Dis Clin Pract*. 2007;15:183–191.

Preguntas

Un profesor estaba impartiendo un curso de introducción y describió las diferentes células inmunitarias con los siguientes sobrenombres. Explique por qué son apropiados o no los siguientes sobrenombres:

1. Macrófago: Pac-Man (un personaje de videojuego que suele comer puntos pero que se come a los malos cuando se activa).
2. Ganglio linfático: comisaría o planta procesadora de aguas residuales.
3. Linfocitos T CD4: oficial de recepción.
4. Linfocitos T CD8: «policía de patrulla».
5. Linfocito B: compañía de productos de diseño y de construcción.
6. Célula plasmática: fábrica.
7. Mastocito: unidad de guerra química activable.
8. Neutrófilo: recolector de residuos y desinfectante.
9. Célula dendrítica: valla publicitaria.

8: Respuestas innatas del huésped

Las respuestas innatas del huésped trabajan continuamente para mantener la flora normal en sus lugares adecuados y reaccionan rápidamente a los microorganismos y las células invasoras e inapropiadas. El cuerpo se protege de la invasión microbiana de diversas formas que son similares a las usadas para protegerse de una invasión. Las barreras como la piel, las mucosas y el ácido del estómago restringen las bacterias a las superficies externas y a la luz de la vía digestiva e impiden la invasión de la mayoría de los microorganismos. Los microorganismos son bombardeados con moléculas antimicrobianas solubles, como las defensinas, moléculas quelantes de elementos esenciales (como el hierro), los componentes del complemento y las lectinas. Si se produce la infección, un ejército local de células de la respuesta innata, que incluye células dendríticas inmaduras (iDC), células de Langerhans, células dendríticas (DC), células linfoides innatas (ILC) y linfocitos T innatos (linfocitos T citolíticos naturales [NKT], linfocitos T invariantes asociados a las mucosas [MAIT] y linfocitos T γδ) se alerta por las estructuras microbianas, metabolitos y moléculas de estrés, tras lo que los neutrófilos y monocitos son atraídos al foco por las quimiocinas. Los monocitos maduran para convertirse en macrófagos, mientras que los neutrófilos y los macrófagos fagocitan y destruyen a los invasores. Todas estas células producen citocinas y quimiocinas para instruir, activar y solicitar refuerzos adicionales. Estas respuestas innatas a menudo son suficientes para controlar la infección. Más tarde, las respuestas específicas contra el antígeno más avanzadas apoyan, potencian y controlan las respuestas inmunitarias celulares (cuadro 8.1).

Cuadro 8.1 Respuestas innatas del huésped

Constitutivas

Barreras: piel, ácido del estómago, bilis, moco
Temperatura corporal
Péptidos antimicrobianos: defensinas, catelicidinas
Enzimas: lisozima
Quelantes de iones metálicos: lactoferrina, transferrina, hepcidina
Complemento
Respuestas de células epiteliales

Reclutamiento

Complemento C3a, C5a
Quimiocinas del epitelio y los macrófagos

Células innatas reactivas a microorganismos patógenos

Granulocitos/neutrófilos
Macrófagos
Células de Langerhans/dendríticas
Células linfoides innatas (linfocitos NK)
Linfocitos T γ/δ, MAIT, NKT
Linfocitos B B1

Citocinas inflamatorias/de fase aguda

IL-1: fiebre, diapédesis, inflamación
TNF-α: fiebre, diapédesis, inflamación, permeabilidad vascular, reestructuración tisular, metabolismo, mantenimiento de la activación del macrófago, caquexia
IL-6: síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado, activación del linfocito

Otras citocinas y activadores

IL-12: promueve respuestas TH1 y activa los linfocitos NK
IL-23: promueve respuestas TH17 de las células de memoria
IFN de tipo 1: efecto antivírico, fiebre, promueven respuesta del linfocito T CD8
IFN-γ: activación de los macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B
Mediadores lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos): actúan sobre muchas células

Proteínas de fase aguda del hígado

Proteína C reactiva, proteína ligadora de manosa, fibrinógeno, complemento

IFN, interferón; *IL*, interleucina; *MAIT*, linfocitos T invariantes asociados a las mucosas; *NK*, citolítico natural; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

Las protecciones innatas se activan por el contacto directo con estructuras repetitivas de la superficie microbiana o su genoma, denominadas patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*), y por moléculas liberadas tras el estrés o el daño celular a partir de microorganismos o de células humanas, denominadas patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP, *damage-associated molecular patterns*). Por el contrario, las respuestas específicas contra el antígeno detectan (y son activadas por) pequeñas estructuras específicas denominadas epítopos en las moléculas más grandes.

Barreras contra la infección

La **piel** y las **mucosas** sirven de barrera a la mayoría de los microorganismos infecciosos (fig. 8.1), con pocas excepciones (p. ej., virus del papiloma, dermatofitos [hongos «a los que les gusta la piel»]). Los ácidos grasos libres producidos en las glándulas sebáceas y por los microorganismos de la superficie cutánea, el ácido láctico de la sudoración y el pH bajo y el ambiente relativamente seco de la piel son condiciones desfavorables para la supervivencia de la mayoría de los microorganismos.

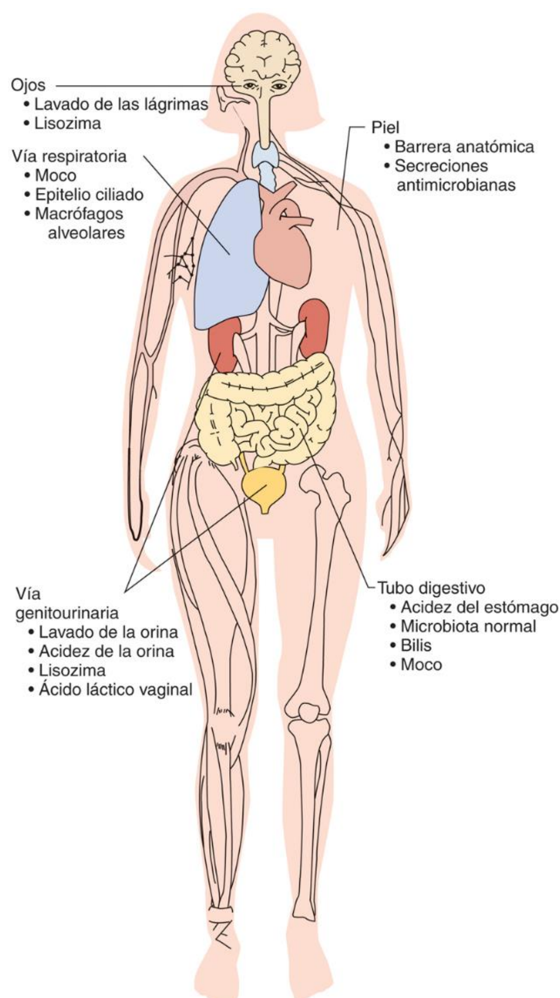


FIG. 8.1 Defensas de barrera del cuerpo humano.

El epitelio de la mucosa que cubre los orificios del cuerpo está protegido por secreciones de moco y cilios. En la vía respiratoria superior, grandes partículas aerotransportadas son captadas por el moco, que es transportado continuamente hacia la boca por un «ascensor» de células epiteliales ciliadas, tras lo que se deglute para inactivarse en el estómago. Las pequeñas partículas (0,05-3 µm, el tamaño de los virus o las bacterias) que alcanzan los alvéolos son fagocitadas por los macrófagos y transportadas fuera de los espacios aéreos. Algunas bacterias y virus (p. ej., *Bordetella pertussis,* virus de la

gripe), el humo del tabaco u otros contaminantes pueden interferir con este mecanismo de limpieza al dañar las células epiteliales ciliadas, lo que hace a los pacientes proclives a la neumonía bacteriana secundaria. Las sustancias antimicrobianas (péptidos catiónicos **[defensinas],** lisozima y lactoferrina) que se encuentran en las superficies mucosas (p. ej., lágrimas, moco, saliva) también proporcionan protección. La lisozima induce la lisis de las bacterias al escindir el esqueleto polisacárido del peptidoglucano de las bacterias grampositivas. La lactoferrina, una proteína ligadora de hierro, priva a los microorganismos del hierro libre que necesitan para crecer (tabla 8.1).

Tabla 8.1

Mediadores solubles de la defensa innata

Factor	Función	Fuente
Lisozima	Cataliza la hidrólisis del peptidoglucano bacteriano	Lágrimas, saliva, secreciones nasales, líquidos corporales, gránulos lisosómicos
Lactoferrina, transferrina, hepcidina, calprotectina	Se une al hierro, el manganeso o el zinc para secuestrarlos de los microorganismos	Lágrimas, saliva, secreciones nasales, líquidos corporales, gránulos específicos de PMN
Lactoperoxidasa	Genera antimicrobianos parecidos a la lejía	Lágrimas, saliva, secreciones nasales, líquidos corporales
β-lisina	Es eficaz sobre todo contra bacterias grampositivas	Trombocitos, suero normal
Factores quimiotácticos	Induce migración dirigida de PMN, monocitos y otras células	Complemento y quimiocinas
Properdina	Promueve la activación del complemento sin complejos antígeno-anticuerpo	Plasma normal
Lectinas	Se unen a glúcidos para promover la fagocitosis de los microorganismos	Plasma normal
Péptidos catiónicos (defensinas, etc.)	Antimicrobianos para romper las membranas, bloquean actividades de transporte celular	Gránulos de polimorfonucleares, células epiteliales, etc.

PMN, neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos).

El **ambiente ácido** del estómago, la vejiga y los riñones y la **bilis** de los intestinos inactivan muchos virus y bacterias. El **flujo de orina** también limita el establecimiento de la infección.

La temperatura corporal, en especial la **fiebre,** limita o impide el crecimiento de muchos microorganismos, especialmente de virus. Además, la respuesta inmunitaria es más eficiente a temperaturas altas.

Componentes solubles de las respuestas innatas

Péptidos antimicrobianos y quelantes

Las **defensinas, los péptidos bactericidas/de aumento de la permeabilidad (BPI, *bactericidal/permeability-increasing*) y las catelicidinas** son péptidos producidos por los neutrófilos, las células epiteliales y otras células que alteran las membranas de los microorganismos y son tóxicas para las bacterias y los hongos. Las defensinas son péptidos catiónicos pequeños (unos 30 aminoácidos); las catelicidinas y los BPI son más grandes y se escinden para producir péptidos microbicidas. Cuando las secretan las células de Paneth y otras células del intestino, limitan y regulan las bacterias que viven en la luz. La producción de estos péptidos antimicrobianos puede ser constitutiva o verse estimulada por productos microbianos o citocinas, como la interleucina (IL) 17 y la IL-22.

Las proteínas quelantes de iones metálicos que captan hierro (p. ej., lactoferrina, transferrina, ferritina, siderocalina) o zinc y manganeso (p. ej., calprotectina) secuestran estos iones esenciales e impiden así el crecimiento de las bacterias y de las levaduras. Lamentablemente, muchos microorganismos patógenos han desarrollado medios alternativos de adquirir estos iones.

Complemento

El sistema del complemento es una alarma y un arma contra la infección, y es especialmente importante contra las infecciones bacterianas. El sistema del complemento lo activan directamente las superficies fúngicas y bacterianas y los productos bacterianos **(vía alternativa o de la properdina),** la unión de la lectina a azúcares situados en la superficie de la célula bacteriana o micótica **(proteína ligadora de manosa)** o los complejos de anticuerpo y antígeno (vía clásica) (fig. 8.2; animación 1). Las tres vías de activación del complemento coinciden en un punto de unión común, que es la activación del componente C3. La activación por cualquier vía inicia una cascada de acontecimientos proteolíticos que escinde a las proteínas en las subunidades **«a»** y **«b»,** y otras subunidades. *Las subunidades **«a»** (C3a y C5a) **a**traen (factores quimiotácticos) a células fagocíticas e inflamatorias hacia la zona, permiten el **a**cceso de moléculas solubles y células al aumentar la permeabilidad vascular (C3a, C4a y C5a **a**nafilácticos) y **a**ctivan las respuestas. Las subunidades **«b»** son más grandes* (**b**igger) *y se unen* (**b**ind) *a la sustancia que promueve su fagocitosis **(opsonización)** y eliminación y construyen* (**b**uild) *un agujero molecular que puede matar directamente al microorganismo infeccioso.*

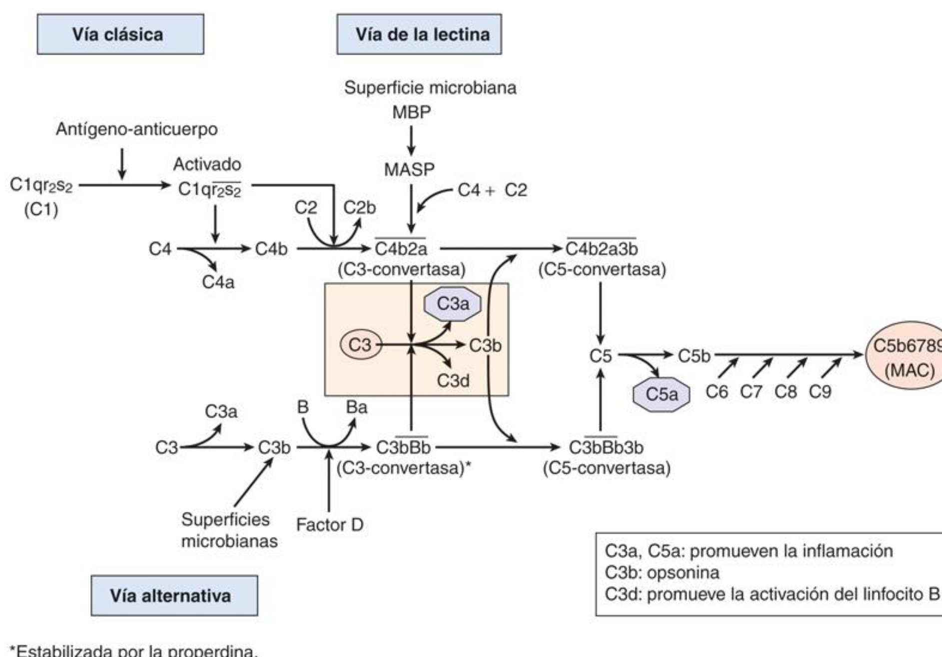


FIG. 8.2 Las vías clásica, de la lectina y alternativa del complemento. A pesar de los diferentes activadores, las tres vías convergen en la escisión del C3 y el C5 para proporcionar sustancias quimiotácticas y anafilotoxinas *(C3a, C5a)*, una opsonina *(C3b)* que se adhiere a las membranas y un activador del linfocito B *(C3d)* y que inicia el complejo de ataque de la membrana *(MAC)* para matar a las células. C9 se parece a la perforina (linfocitos citolíticos naturales y linfocitos T citotóxicos) para promover la apoptosis en la célula diana. *MASP,* serina-proteasa asociada a MBP; *MBP,* proteína ligadora de manosa. (Reproducida de Rosenthal, K.S., Tan, M., 2010. *Rapid Review Microbiology and Immunology,* third ed. Mosby, St. Louis, MO.)

Vía alternativa

La vía alternativa puede activarse antes del establecimiento de una respuesta inmunitaria contra la bacteria infecciosa porque no depende de anticuerpos ni implica a los primeros componentes del complemento (C1, C2 y C4). C3 se escinde de forma espontánea en el suero y se une de forma covalente a las superficies bacterianas. La *properdina factor B* se une a C3b y la *properdina factor D* escinde al factor B en el complejo para dar lugar al *fragmento activo Bb* que permanece unido a *C3b (unidad de activación)*. La cascada del complemento continúa entonces de una manera análoga a la vía clásica.

Vía de la lectina

La vía de la lectina es un mecanismo de defensa contra bacterias y hongos independiente de los anticuerpos. La **proteína ligadora de manosa** es una proteína sérica grande que se une a la manosa sin reducir, la fucosa y la glucosamina situadas en las superficies bacterianas, micóticas y de otras células. La proteína ligadora de manosa se parece y sustituye al componente C1q de la vía clásica y, al unirse a las superficies microbianas, activa la escisión de la serina-proteasa asociada a la proteína ligadora de manosa. La serina-proteasa asociada a la proteína ligadora de manosa escinde los componentes C4 y C2 para producir la C3-convertasa, que es el punto de unión de la cascada del complemento.

Vía clásica

La cascada del complemento clásica la inicia la unión del primer componente, C1, a la porción Fc del anticuerpo **(inmunoglobulina [Ig] G o IgM, no IgA ni IgE)** cuando se une a antígenos de la superficie celular o a un inmunocomplejo con antígenos solubles. C1 consta de un complejo de tres proteínas separadas denominadas C1q, C1r y C1s (v. fig. 8.2). C1q se une a la porción Fc, lo que conduce a la activación de las actividades proteolíticas de C1r y C1s. A continuación, C1s escinde entonces C4 en C4a y C4b y C2 en C2a y C2b. La unión de C4b y de C2a produce **C4b2a,** que se denomina **C3-convertasa.** Este complejo se une a la membrana celular y escinde C3 en los fragmentos C3a y C3b. La proteína C3b tiene un enlace tioéster único que unirá de forma covalente C3b a la superficie de la célula o será hidrolizado. La C3-convertasa amplifica la respuesta al escindir muchas moléculas de C3. La interacción de C3b con C4b2a unido a la membrana celular produce **C4b3b2a,** que se denomina **C5-convertasa.** Esta unidad de activación escinde C5 en los fragmentos C5a y C5b y constituye otro paso de amplificación.

Actividades biológicas de los componentes del complemento

Los productos de escisión de los componentes C3 y C5 son esenciales para las respuestas antibacterianas, potencian la eliminación del microorganismo infeccioso y promueven la inflamación. Los fragmentos del complemento **C3a, C4a** y **C5a** actúan como poderosas **anafilotoxinas** que estimulan a los mastocitos para que liberen histamina y factor de necrosis tumoral (TNF) α, que aumenta la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso, y promueve la inflamación. C3a y C5a también actúan como sustancias que atraen **(factores quimiotácticos)** a neutrófilos y macrófagos, lo que facilita su

salida de los capilares cercanos a la infección. Estas proteínas son promotores potentes de las reacciones inflamatorias. C3b es una **opsonina** que promueve la eliminación de microorganismos al unirse directamente a la célula y hacerla más reconocible a las células fagocíticas, como los neutrófilos y los macrófagos, que disponen de receptores para C3b. C3b puede escindirse a su vez para generar C3d, que es un activador de los linfocitos B. Para las infecciones por bacterias grampositivas y otras, estas respuestas constituyen la principal función antimicrobiana del sistema del complemento.

El sistema del complemento también interactúa con la cascada de la coagulación. Los factores de la coagulación activados pueden escindir el C5a y una proteasa de la vía de la lectina puede escindir la protrombina para producir fibrina y activar la cascada de la coagulación.

Complejo de ataque de la membrana

En la última fase de la vía clásica se crea el **complejo de ataque de la membrana (MAC**, ***membrane attack complex*****),** que también se denomina **unidad lítica** (v. fig. 8.2). Las cinco últimas proteínas del complemento (C5 a C9) se ensamblan en un MAC en las membranas celulares diana para mediar la lesión. El MAC comienza a ensamblarse con la escisión de C5 en los fragmentos C5a y C5b. Se forma un complejo $(C5b,6,7,8)_1(C9)_n$ que perfora un agujero en la membrana, lo que conduce a la apoptosis o la lisis hipotónica de las células. El componente C9 es similar a la perforina, que se produce por los linfocitos T citolíticos y los linfocitos citolíticos naturales (NK).

Las bacterias *Neisseria* son muy sensibles a esta forma de destrucción, mientras que las bacterias grampositivas son relativamente insensibles. El peptidoglucano de las bacterias grampositivas limita el acceso de los componentes del complemento a la membrana plasmática a no ser que la lisozima la rompa. Al contrario que las bacterias gramnegativas, la membrana externa de las bacterias del género *Neisseria* contiene lipooligosacáridos (LOS), que carecen de las cadenas laterales antigénicas O y, a semejanza de pequeños filamentos, permiten el acceso del complemento a la superficie de la membrana.

Regulación de la activación del complemento

Los seres humanos tienen varios mecanismos para impedir la generación de la C3-convertasa con el fin de protegerse de una activación inadecuada del complemento, incluidos el inhibidor de C1, la proteína ligadora de C4, el factor H, el factor I y proteínas de la superficie celular, que son el factor acelerador de la degradación (DAF, *decay-accelerating factor*) y la proteína cofactor de membrana. Además, CD59 (protectina) evita la formación del MAC. La mayoría de los microorganismos infecciosos carece de estos mecanismos protectores y permanece sensible al complemento. La deficiencia génica de estos sistemas de protección puede dar lugar a enfermedad.

Interferones

Los interferones (IFN) son pequeñas proteínas análogas a las citocinas que pueden interferir con la replicación vírica y tienen efectos sistémicos *(descritos con mayor detalle en el cap. 10*). Los principales IFN del tipo I son el α y el β. Los IFN del tipo I son sobre todo una respuesta antivírica muy temprana desencadenada por intermediarios de ácido ribonucleico (ARN) bicatenario de la replicación vírica y otras estructuras que se unen a los receptores tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*), gen inducible por el ácido retinoico 1 (RIG-1) y otros receptores de PAMP (PAMPR). Las DC plasmocitoides producen grandes cantidades de IFN-α en respuesta a la infección vírica, especialmente durante la viremia, pero otras células también producen IFN-α. El IFN-β lo producen sobre todo los fibroblastos. Los IFN del tipo I promueven la transcripción de proteínas antivíricas en las células que se activan después de la infección vírica. También activan las respuestas sistémicas, incluida la fiebre, y potencian la activación de linfocitos T. Los IFN del tipo I se expondrán con mayor profundidad al abordar la respuesta a las infecciones víricas.

Los IFN-λ de tipo III actúan como IFN de tipo 1 y también son importantes para las infecciones víricas, pero actúan a nivel local para inhibir la replicación vírica y fomentan la curación en lugar de activar las respuestas sistémicas e inflamatorias.

El IFN-γ es un IFN del tipo II que difiere en sus propiedades bioquímicas y biológicas de los IFN del tipo I. El IFN-γ es sobre todo una citocina producida por los linfocitos NK y los linfocitos T como parte de las respuestas inmunitarias TH1 y activa los macrófagos y las células mielocíticas. El IFN-γ se expondrá con mayor detalle al abordar las respuestas del linfocito T.

Componentes celulares de las respuestas innatas

Neutrófilos

Los neutrófilos desempeñan una función importante en las protecciones antibacterianas y antimicóticas y una menor en las protecciones antivíricas. En la superficie del neutrófilo se encuentran receptores que se unen directamente a los microorganismos, como las lectinas y los receptores basurero, así como **receptores de opsoninas**. Los distintos receptores de opsoninas se unen a la porción Fc de la inmunoglobulina, a C3b o a otras opsoninas, que se unen a estructuras específicas en una molécula o superficie microbiana. Estos receptores promueven la fagocitosis del microorganismo y su posterior lisis, como se describe más adelante. Los neutrófilos tienen muchos gránulos que contienen proteínas y sustancias antimicrobianas, y pueden producir moléculas reactivas de oxígeno. Estas células se diferencian de forma terminal, pasan menos de 3 días en la sangre y, al morir durante la infección, liberan una red adherente de ácido desoxirribonucleico (ADN) y se **convierten en pus.**

Mastocitos, basófilos y eosinófilos

Los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos tienen gránulos citoplasmáticos que contienen sustancias antimicrobianas y mediadores de la inflamación. Los mastocitos se encuentran en la piel, el tejido mucoepitelial y el recubrimiento de los vasos sanguíneos y nervios pequeños. Los basófilos son como los mastocitos, pero circulan en la sangre, y sus gránulos contienen pigmentos básicos. Los mastocitos y los basófilos ligan IgE, complemento y productos antimicrobianos y liberan histamina y citocinas como parte de las respuestas alérgicas e inflamatorias. Los eosinófilos circulan en la sangre, sus gránulos se tiñen con pigmentos ácidos (p. ej., eosina) y son importantes en las respuestas antiparasitarias.

Células del linaje monocito/macrófago

Los **monocitos** se originan en la médula ósea y circulan por la sangre. Durante una infección o una lesión, las quimiocinas los atraen hacia el tejido, donde se diferencian en macrófagos inflamatorios (M1) o DC.

Los **macrófagos** pueden originarse a partir de los monocitos derivados de la médula ósea o del saco vitelino embrionario. Estos últimos residen en el tejido, como es el caso de las células de Kupffer en el hígado. A semejanza de los neutrófilos, los macrófagos son fagocitos, pero, al contrario que los neutrófilos, pueden dividirse, presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4 situados en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) II y deben activarse para destruir de forma eficiente las bacterias fagocitadas.

La principal función de los macrófagos es eliminar detritus y promover la reparación y reestructuración tisular **(macrófagos M2).** Estos macrófagos, denominados en ocasiones macrófagos activados por la vía alternativa, pueden activarse más por citocinas relacionadas con los linfocitos TH2, la IL-4 y la IL-13, para apoyar las respuestas antiparasitarias. También hay macrófagos M2 en los tumores y refuerzan el crecimiento de las células tumorales y promueven la angiogénesis (fig. 8.3).

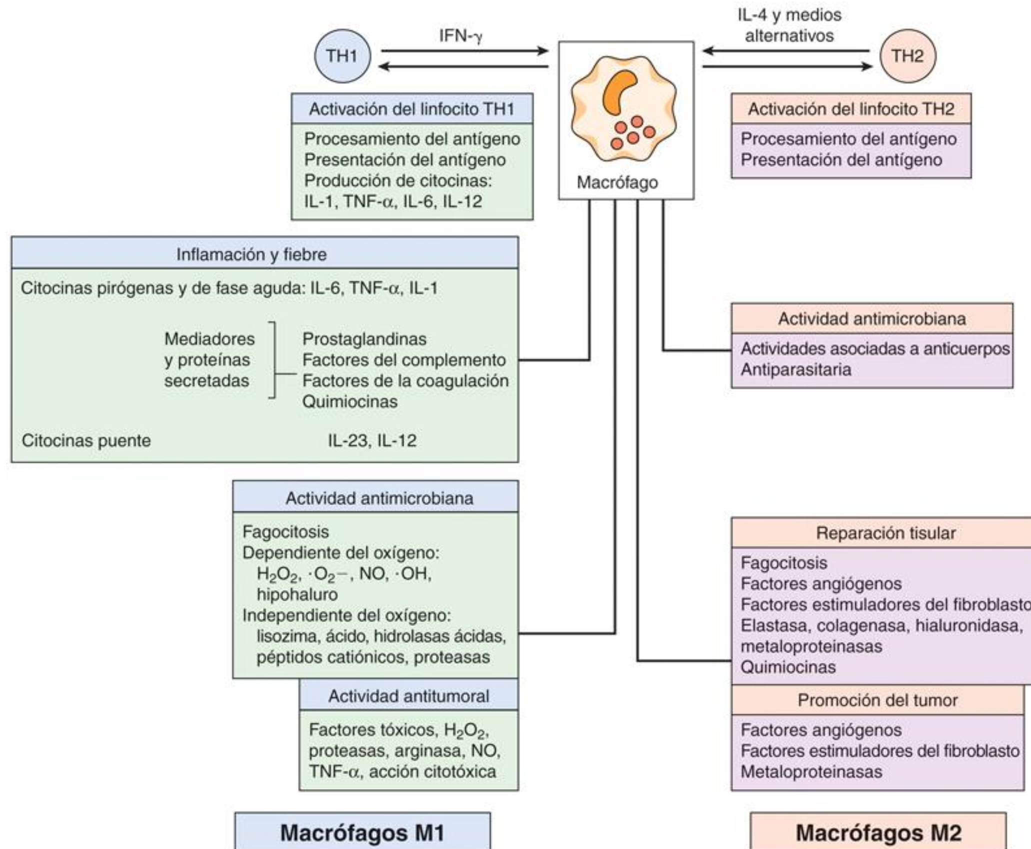


FIG. 8.3 Las muchas funciones de los macrófagos y de los miembros de la familia del macrófago. Los macrófagos M2 mantienen el *statu quo* y facilitan la cicatrización de las heridas al eliminar detritus y promover la angiogénesis y la reparación tisular. Los macrófagos M1 promueven la muerte de los microorganismos y la inflamación. *H_2O_2*, peróxido de hidrógeno; *IFN-γ*, interferón γ; *IL*, interleucina; *NO*, óxido nítrico; *O^-*, radical de oxígeno; *·OH*, radical hidroxilo; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF-α*, factor de necrosis tumoral α.

Para promover las respuestas inflamatorias y poder destruir las bacterias fagocitadas, los macrófagos se activan para convertirse en **macrófagos M1** por el lipopolisacárido, el TNF-α, el IFN-α y el factor estimulador de colonias de granulocitos- macrófagos (GM-CSF). Las citocinas se producen por células ILC1 y por linfocitos T CD4 y CD8 como parte de la respuesta TH1. Los macrófagos M1 activados producen especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), enzimas y otras moléculas para promover la función antimicrobiana (cuadro 8.2) y refuerzan las reacciones inflamatorias locales al producir quimiocinas que atraen a los neutrófilos, las iDC, los linfocitos NK y los linfocitos T activados, y citocinas de fase aguda (IL-1, TNF-α, IL-6) para promover la respuesta. Los macrófagos obtienen ayuda presentando el antígeno a los linfocitos TH1 CD4, que producen IFN-γ mientras haya antígeno. En ausencia de IFN-γ, los macrófagos M1 pueden transformarse en M2 para facilitar la curación y la resolución de la infección y su daño.

Cuadro 8.2 Las numerosas funciones de los macrófagos

***Statu quo* («tiempo de paz»): macrófagos M2**

Fagocitosis y degradación de detritus
Producción de enzimas y factores para el crecimiento y la reparación tisulares
Producción de factores de angiogénesis

Durante la infección y la inflamación («en la guerra»): macrófagos M1 (activados por PAMP, TNF-α, GM-CSF e IFN-γ)

Fagocitosis y antimicrobianos dependientes e independientes del oxígeno
Citocinas de fase aguda: IL-6, TNF-α e IL-1 (pirógenos endógenos)
Otras citocinas: IL-12, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IFN-α
Metabolitos del ácido araquidónico
Prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos
Enzimas, componentes del complemento, factores de la coagulación

---

G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; *GM-CSF,* factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; *IFN-α,* interferón α; *IL,* interleucina; *M-CSF,* factor estimulador de colonias de macrófagos; *PAMP,* patrón molecular asociado a microorganismos patógenos; *TNF-α,* factor de necrosis tumoral α.

En el caso de una infección sin resolver por micobacterias, el estímulo continuo (crónico) de los macrófagos por los linfocitos T promueve la fusión de los macrófagos en **células gigantes multinucleadas** y grandes macrófagos denominados **células epitelioides**, rodean la infección y forman un **granuloma.**

Células mieloides y células dendríticas plasmocitoides

Las DC constituyen un puente entre las respuestas inmunitarias innatas y las adaptativas. Las citocinas que producen determinan la naturaleza de la respuesta del linfocito T *(las células dendríticas dirigen a los linfocitos T para que les digan a otras células lo que tienen que hacer).* Los monocitos y los precursores de las DC mieloides circulan en la sangre y después se diferencian en iDC en el tejido y los órganos linfoides. Las **iDC** tienen muchas prolongaciones dendríticas, son fagocíticas y tras activarse con las señales de peligro liberan un sistema de alarma temprano mediado por citocinas y después maduran en DC. Las iDC expresan diferentes combinaciones de detectores de peligro (receptores de DAMP [DAMPR]) que pueden percibir el traumatismo tisular (trifosfato de adenosina, adenosina, ROS, proteínas del *shock* térmico) y la infección (PAMPR), incluidos los **TLR** y otros receptores (v. más adelante). Las **DC maduras** son las últimas células presentadoras de antígeno; son las únicas células de este tipo que pueden iniciar una respuesta de linfocitos T específica contra el antígeno (cuadro 8.3). Las **células de Langerhans** son un tipo de iDC que permanece en la epidermis hasta que se activa y se convierte en una DC madura. Las **DC plasmocitoides** están en la sangre y producen grandes cantidades de IFN de tipo 1 y citocinas en respuesta a infecciones víricas y de otro tipo. Pueden presentar antígenos a los linfocitos T.

Cuadro 8.3 Células dendríticas

Mieloides y plasmocitoides (para linfocitos T)

Forma: de pulpo con tentáculos
Actividades:

- DC inmaduras
- En sangre y tejido
- Sensores de peligro, fagocitosis, producción de citocinas, procesamiento del antígeno
- DC maduras
- Zonas de linfocitos T en el ganglio linfático y el bazo
- La única célula que puede iniciar una nueva respuesta del linfocito T
- Procesan proteínas antigénicas en péptidos
- Mayor expresión de moléculas para presentación del antígeno
  - MHC I-péptido: linfocitos T CD8
  - CD1-glucolípidos: linfocitos T CD8
  - MHC II-péptido: linfocitos T CD4
  - B7-1 y B7-2 y otros correceptores
- Producen citocinas para iniciar y dirigir la respuesta de los linfocitos T

DC foliculares (para los linfocitos B)

En zonas de linfocitos B de los tejidos linfoides
Expresan receptores adherentes para mostrar el antígeno a los linfocitos B (receptores para el Fc y CR1, CR2 y CR3, falta el MHC II)

CD, grupo de diferenciación; *DC,* célula dendrítica; *MHC,* complejo principal de histocompatibilidad.

La **DC folicular** no puede procesar ni presentar antígenos a los linfocitos T, pero adquiere su nombre por su presencia en los folículos ricos en linfocitos B de los ganglios linfáticos y por su aspecto con múltiples prolongaciones. Los antígenos se adhieren a su superficie y se muestran a los linfocitos B.

Células linfoides innatas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T γ/δ, linfocitos T invariantes asociados a las mucosas y linfocitos T citolíticos naturales

Las **ILC** se parecen a los linfocitos T CD4 y producen citocinas similares a ellos en lugar de responder mediante un receptor de antígeno de linfocitos T (TCR). Responden a la estimulación por PAMPR y DAMPR. Se distinguen por la expresión de reguladores transcripcionales y citocinas similares a los del linfocito T. Las células ILC1 expresan el factor de transcripción T-bet y producen IFN-γ y TNF-α, a semejanza de los linfocitos Th1 CD4; las células ILC2 expresan GATA-3 y producen IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, a semejanza de los linfocitos Th2 CD4 y son importantes para iniciar la respuesta a los parásitos intestinales; las células ILC3 expresan RORγt y producen IL-17 e IL-22, a semejanza de los linfocitos Th17; las células ILCreg son similares a los linfocitos T CD4 reguladores y producen TGF-β e IL-10. Las ILC están presentes en todo el organismo, especialmente cerca de las células epiteliales de la mucosa, donde sus citocinas ayudan a regular las respuestas a la flora normal, pero proporcionan respuestas rápidas a la infección patógena.

Los **linfocitos NK** son **ILC1** que proporcionan una respuesta celular temprana a la infección vírica, tienen actividad antitumoral y amplifican las reacciones inflamatorias después de la infección bacteriana. Los linfocitos NK también son responsables de la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)** en la que se unen a células cubiertas de anticuerpos y las destruyen. Los linfocitos NK son linfocitos granulares grandes que comparten muchas características con los linfocitos T, excepto el mecanismo de reconocimiento de la célula diana. Los linfocitos NK no expresan TCR ni CD3 y no pueden producir IL-2. Tampoco reconocen ningún antígeno específico ni requieren la presentación del antígeno por las moléculas del MHC. El sistema NK no genera memoria ni precisa sensibilización y tampoco puede potenciarse mediante una inmunización específica.

Los linfocitos NK se activan con: 1) IFN de tipo 1 (producidos pronto en respuesta a las infecciones víricas y de otro tipo); 2) TNF-α; 3) IL-12, IL-15 e IL-18 (producidas por DC y macrófagos activados), y 4) IL-2 (producida por linfocitos TH1 CD4). Entre los receptores funcionales, se incluyen **FasL (ligando de Fas)**, el **receptor para el Fc de la IgG** (CD16) y receptores para el complemento para la CCDA, así como receptores inhibidores y activadores específicos NK (incluidos receptores NK inmunoglobulínicos [**KIR,** *NK immunoglobulin-like receptors*]. Los linfocitos NK activados producen IFN-γ, IL-1 y GM-CSF. Los gránulos del linfocito NK contienen **perforina,** una proteína formadora de poros, y **granzimas** (esterasas), que también están presentes en los gránulos de un linfocito T citotóxico CD8. Estas moléculas promueven la muerte **apoptótica** de la célula diana.

El linfocito NK ve a todas las células como posibles víctimas, especialmente aquellas que parecen estresadas, y las destruirá a no ser que reciba una señal inhibidora de ellas. Los linfocitos NK se unen a glúcidos y las proteínas situadas en la superficie de una célula estresada. La interacción de un número suficiente de moléculas de la clase I del MHC con **receptores inhibidores** KIR actúa como una clave secreta, que le indica que es normal, para activar una señal inhibidora para impedir la destrucción de la célula diana por la célula NK. Las células infectadas por virus y las células tumorales expresan «moléculas relacionadas con el estrés» y a menudo carecen de moléculas del MHC I y se convierten en dianas de los linfocitos NK. La unión del linfocito NK a las células diana cubiertas de anticuerpos (CCDA) también inicia su proceso mortal, pero esto no está controlado por una señal inhibidora. Los **mecanismos citolíticos** son similares a los de los linfocitos T CD8 citotóxicos. Se forma una sinapsis (espacio) entre el linfocito NK y la célula diana y se liberan **perforina y granzimas** que rompen la célula diana e inducen la apoptosis. Además, la interacción de **FasL** situado en el linfocito NK con la proteína **Fas** situada en la célula diana también induce la **apoptosis.**

Los **linfocitos NKT, MAIT** y **T γ/δ** residen sobre todo en los tejidos y difieren de los otros linfocitos T en que tienen un repertorio limitado de TCR. A diferencia de otros linfocitos T, los linfocitos NKT, MAIT y T γ/δ pueden detectar antígenos no peptídicos, como los glucolípidos, derivados de la vitamina B, metabolitos amino fosforilados y moléculas de estrés producidas por algunos microorganismos, e incluso por células humanas. Los linfocitos NKT también expresan receptores KIR (tabla 8.2). A semejanza de las ILC, estos linfocitos T producen citocinas para regular y activar las respuestas protectoras del huésped por otras células.

Tabla 8.2

Ligandos reconocidos por linfocitos T innatos

Linfocito T	Receptor	Ligando
Linfocitos NKT	CD1	Glucolípidos
Linfocitos MAIT	MR1	Análogos y metabolitos de riboflavina (vitamina B)
Linfocitos T γ/δ	—	Moléculas de estrés celular Alquilaminas Bifosfonatos Fosfoantígenos orgánicos (p. ej., hidroxi-metil-butil-pirofosfato)
	Otros receptores	Butirato Vitamina A y ácido retinoico Vitamina D Ligandos de AhR (metabolitos del triptófano: ácido indol-3-láctico)

MAIT, linfocito T invariante asociado a las mucosas; *NKT,* linfocito T citolítico natural.

Activación de respuestas celulares innatas

Las células de la respuesta innata se activan por citocinas, quimiocinas, moléculas de estrés y la interacción directa con microorganismos y componentes microbianos. Estas células expresan diferentes combinaciones de sensores del peligro (PAMPR) y de la lesión (DAMPR) para la infección microbiana y el traumatismo celular, incluidas la familia de proteínas **TLR,** así como otros receptores. Los TLR comprenden al menos 10 proteínas de superficie celular e intracelular diferentes que se unen a estructuras repetitivas que forman **PAMP** (fig. 8.4 y tabla 8.3). Estos patrones están presentes dentro del componente endotoxina de los lipopolisacáridos (LPS) y en el ácido lipoteicoico (LTA), los flagelos, los glucanos micóticos, las unidades citosina-guanosina sin metilar del ADN (oligodesoxinucleótidos CpG) que se encuentran con frecuencia en las bacterias, el ARN bicatenario producido durante la replicación de algunos virus y otras moléculas. Además de los TLR, otros PAMPR de la superficie celular son las lectinas de tipo C para los hidratos de carbono y glucanos microbianos, así como los receptores basurero. Los sensores citoplasmáticos del peptidoglucano bacteriano son la proteína de dominios de oligomerización ligadora de nucleótidos 1 (NOD1), NOD2 y la criopirina y, para los ácidos nucleicos, RIG-1, el gen asociado a la diferenciación del melanoma 5, etc. La unión de los PAMP a los TLR y otros PAMPR activa proteínas adaptadoras que desencadenan cascadas de cinasas de proteínas y otras respuestas que dan lugar a la activación de la célula y a la producción de citocinas y quimiocinas específicas que pueden incluir citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF-α, e IL-6) e IFN de tipo 1 (IFN-α e IFN-β).

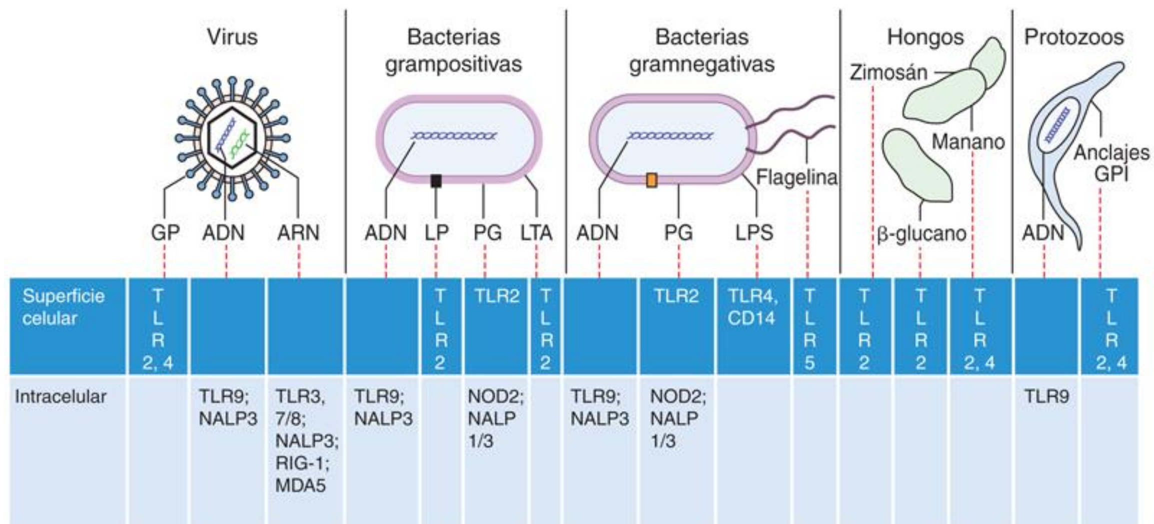


FIG. 8.4 Reconocimiento de los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP). Las estructuras microbianas, el ARN y el ADN se unen a receptores de PAMP específicos situados en la superficie celular, en las vesículas o en el citoplasma para activar las respuestas innatas. *GP*, glucoproteínas; *GPI*, proteínas ancladas a fosfatidilinositol; *LP*, lipoproteínas; *LPS*, lipopolisacárido; *LTA*, ácido lipoteicoico; *MDA5*, gen asociado a diferenciación del melanoma 5; *NALP3*, proteína que contiene Nacht, repetición rica en leucina y dominio pirina 1/3; *NOD2*, proteína de dominios de oligomerización ligadores de nucleótidos 2; *PG*, peptidoglucano; *RIG-1*, gen inducible por ácido retinoico 1; *TLR9*, receptor tipo Toll 9. (Modificada de Mogensen, T.H., 2009. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev* 22:240-73.)

Receptores para patrones de microorganismos patógenos

Receptor[a]	Activadores microbianos	Ligando
SUPERFICIE CELULAR		
TLR1	Bacterias, micobacterias *Neisseria meningitidis*	Lipopéptidos Factores solubles
TLR2	Bacterias Hongos Células	LTA, LPS, PG, etc. Zimosán Células necróticas
TLR4	Bacterias, parásitos, proteínas del huésped Virus, parásitos, proteínas del huésped	**LPS,** mananos micóticos, glucoproteínas víricas, fosfolípidos de parásitos, proteínas de *shock* térmico del huésped, LDL
TLR5	Bacterias	Flagelina
TLR6	Bacterias Hongos	LTA, lipopéptidos, zimosán
Lectinas	Bacterias, hongos, virus	Hidratos de carbono de superficie específicos (p. ej., manosa)
Receptor para *N*-formil metionina	Bacterias	Proteínas bacterianas

ENDOSOMA		
TLR3	Virus	ARNbc
TLR7	Virus	ARN monocatenario Imidazoquinolinas
TLR8	Virus	ARN monocatenario Imidazoquinolinas
TLR9	Bacterias Virus	ADN no metilado (CpG)
CITOPLASMA		
NOD1, NOD2, NALP3	Bacterias	Peptidoglucano
Criopirina	Bacterias	Peptidoglucano
RIG-1	Virus	ARN
MDA5	Virus	ARN
DAI	Virus, ADN citoplasmático	ADN

Activadores: *ARNbc,* ARN bicatenario; *DAI,* activador dependiente del ADN de los factores reguladores del interferón; *LDL,* lipoproteína de densidad baja con modificación mínima; *LPS,* lipopolisacárido; *LTA,* ácido lipoteicoico; *MDA5,* gen asociado a la diferenciación del melanoma 5; *NALP3,* proteína que contiene Nacht, repeticiones ricas en leucina y un dominio pirina 3; *NOD,* dominios de oligomerización ligadores de nucleótidos; *PG,* peptidoglucano; *RIG-1,* gen inducible por el ácido retinoico 1; *TLR,* receptor tipo Toll.

[a] Información sobre los receptores tipo Toll tomada de Takeda, A., Kaisho, T., Akira, S., 2003. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21:335-376; Akira, S., Takeda, K., 2003. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 4:499-511.

En respuesta a los PAMP y a otros estímulos, las células epiteliales, las DC, los macrófagos y otras células pueden ensamblar el **inflamasoma** (fig. 8.5). Este complejo multiproteínico se activa por el ensamblaje de varias proteínas adaptadoras en respuesta a los PAMP, al daño tisular, o por la proteólisis de algunos de sus componentes. Las proteasas liberadas por la punción con cristales de ácido úrico (gota) o amianto de los fagosomas y los lisosomas pueden activar también la formación del inflamasoma. El inflamasoma activa la caspasa 1-proteasa, que después escinde, activa y promueve la liberación de IL-1β e IL-18. Estas citocinas activadas promueven la inflamación local. El inflamasoma activado también puede iniciar la piroptosis, que es una muerte celular similar a la apoptosis inflamatoria de las células que sufren infecciones bacterianas intracelulares.

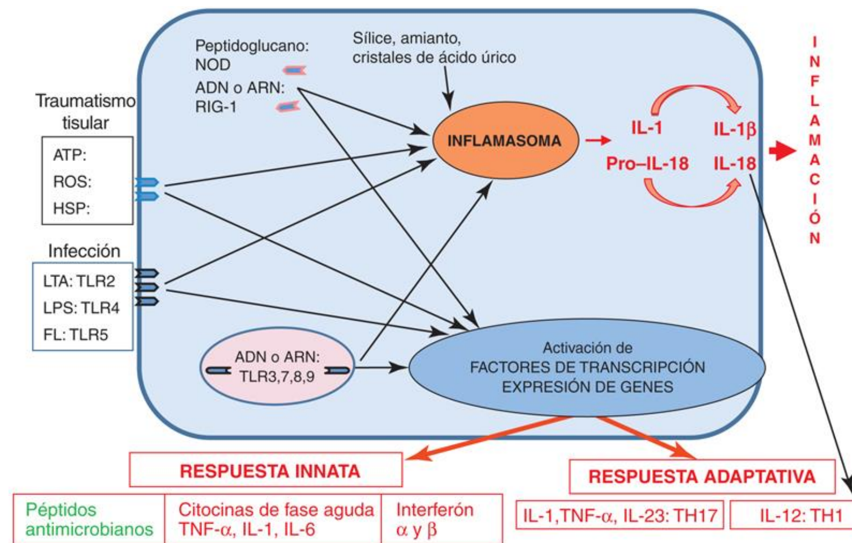


FIG. 8.5 Inducción de respuestas inflamatorias. Los receptores para los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos y patrones moleculares asociados a la lesión situados en la superficie celular, en las vesículas y en el citoplasma 1) activan cascadas de señales que 2) producen proteínas adaptadoras que 3) activan las respuestas inflamatorias locales. Las proteínas adaptadoras desencadenan la transcripción de citocinas e inician el ensamblaje del inflamasoma. Las citocinas activan las respuestas innatas y promueven las respuestas específicas de antígeno. El inflamasoma ensamblado es una proteasa que escinde y activa la IL-1 y la pro-IL-18. Estas citocinas promueven la inflamación. El amianto y otros materiales también activan el inflamasoma después de lisar los lisosomas y de liberar proteasas que escinden precursores para iniciar su ensamblaje y activación. *ATP,* trifosfato de adenosina; *FL,* flagelina; *HSP,* proteína del *shock* térmico; *IL,* interleucina; *LPS,* lipopolisacárido; *LTA,* ácido lipoteicoico; *NOD,* proteína de dominios de oligomerización ligadores de nucleótidos; *RIG-1,* proteína del gen inducible por ácido retinoico 1; *ROS,* especies reactivas del oxígeno; *TLR,* receptor tipo Toll; *TNF-α,* factor de necrosis tumoral α.

Quimiotaxis y migración del leucocito

Los factores quimiotácticos producidos en respuesta a la infección y las respuestas inflamatorias, como los componentes del complemento (C3a y C5a), los productos bacterianos (p. ej., formil-metionil-leucil-fenilalanina) y las quimiocinas, son sustancias quimiotácticas poderosas para los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos y, en fases posteriores de la respuesta, los linfocitos. Las **quimiocinas** son proteínas pequeñas similares a citocinas que dirigen la migración de los leucocitos al lugar de infección o inflamación o a diferentes localizaciones tisulares. La mayoría de las quimiocinas son CC (cisteínas adyacentes) o CXC (cisteínas separadas por un aminoácido) y se unen a receptores acoplados a la proteína G específicos. Las quimiocinas establecen una «pista» con luces químicas que guían a estas células al lugar de infección y también las activan. Combinadas con el TNF-α, las quimiocinas hacen que las células endoteliales que recubren los capilares (cerca de la inflamación) y los leucocitos que pasan por ellas expresen moléculas de adhesión complementarias («velcro» molecular). Los leucocitos se desaceleran, ruedan, se unen al recubrimiento y se extravasan a través (es decir, pasan a través) de la pared capilar hasta la zona de inflamación, un proceso llamado *diapédesis* (fig. 8.6). El TNF-α y la histamina liberada por los mastocitos que revisten el vaso también provocan la fuga por las paredes vasculares.

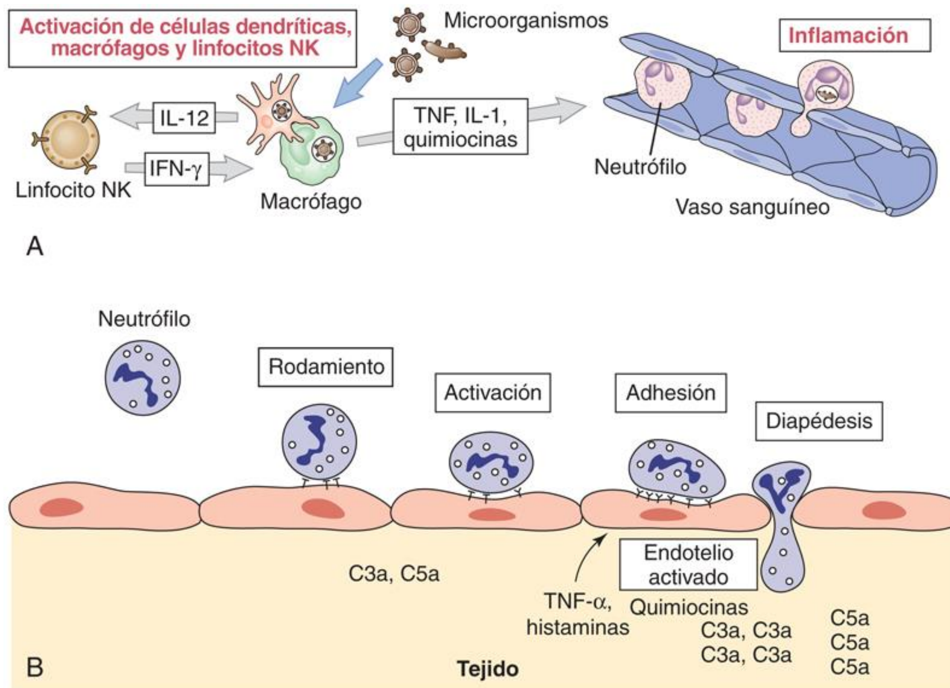


FIG. 8.6 (A y B) Diapédesis del neutrófilo en respuesta a señales inflamatorias. El factor de necrosis tumoral *(TNF)*-α y las quimiocinas activan la expresión de selectinas y moléculas de adhesión intercelular en el endotelio cercano a la inflamación y sus ligandos en el neutrófilo: integrinas, selectina L y antígeno asociado a la función del leucocito 1. El neutrófilo se une progresivamente y con más fuerza al endotelio hasta que encuentra su camino a través de él. Las células epiteliales, las células de Langerhans y los macrófagos activados por los microorganismos y el interferón *(IFN)* y sintetizan TNF-α y otras citocinas y quimiocinas para fomentar la diapédesis. *IL*, interleucina; *NK*, citolítico natural. (A, De Abbas, A.K., Lichtman, A.H., 2012. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System,* fourth ed. WB Saunders, Philadelphia, PA.)

Respuestas fagocíticas

Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) son las primeras células en llegar a la zona en respuesta a la infección; son seguidos después por los monocitos y los macrófagos. Los **neutrófilos** proporcionan la principal respuesta contra las bacterias y contribuyen a la inflamación. Un número creciente de neutrófilos en la sangre, en los líquidos corporales (p. ej., el líquido cefalorraquídeo) o en los tejidos suele indicar una infección bacteriana. La infección recluta **cayados** inmaduros de la médula ósea, lo que se denomina «desviación a la izquierda» (*izquierda* se refiere al comienzo de un gráfico de desarrollo del neutrófilo).

La **fagocitosis** de bacterias u hongos por los macrófagos y los neutrófilos se produce en tres pasos: unión, interiorización y digestión (fig. 8.7). La **unión** al microorganismo o molécula está mediada por receptores para los glúcidos de la superficie celular (**lectinas** [proteínas ligadoras de azúcares específicos]), receptores para la fibronectina (especialmente para *Staphylococcus aureus*) y **receptores para las opsoninas,** incluidos el complemento (C3b), la proteína ligadora de manosa y la porción Fc del anticuerpo. Tras la unión, una sección de la membrana plasmática rodea a la partícula, que forma una **vacuola fagocítica** alrededor del microorganismo. Esta vacuola se fusiona con los **lisosomas primarios** (macrófagos) o con los **gránulos** (PMN) para permitir la inactivación y digestión del contenido de la vacuola.

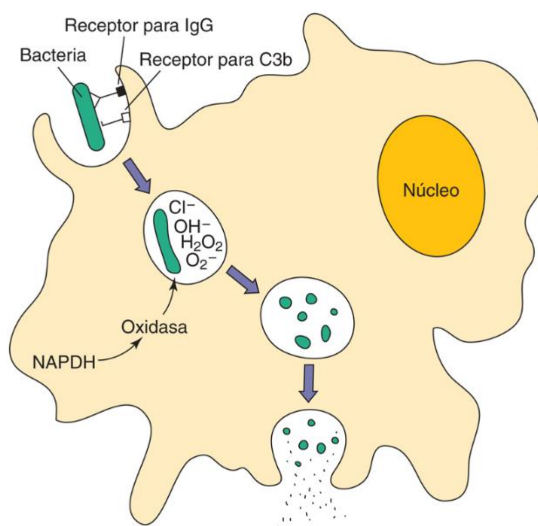


FIG. 8.7 Fagocitosis y muerte de las bacterias. Las bacterias se unen directamente o son opsonizadas por la proteína ligadora de manosa, la inmunoglobulina *(Ig)* G o los receptores para el C3b, lo que promueve su adherencia y captación por fagocitos. Dentro del fagosoma, los mecanismos dependientes e independientes del oxígeno matan y degradan las bacterias. *NADPH,* nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.

La acción citolítica fagocítica puede ser independiente o dependiente del oxígeno (cuadro 8.4). Los *neutrófilos no necesitan ninguna activación especial para matar a los microorganismos interiorizados,* pero su respuesta se ve reforzada por actividades mediadas por la IL-17 y el TNF-α. *La activación de los macrófagos es necesaria para una destrucción eficiente de los microorganismos interiorizados.* La activación la promueven el IFN-γ (el mejor), que se produce pronto en la infección por las células ILC y los linfocitos NKT o más tarde por los linfocitos T CD4 y CD8, y la mantienen el TNF-α y la linfotoxina (TNF-β).

Cuadro 8.4 Compuestos antibacterianos del fagolisosoma

Compuestos dependientes del oxígeno:

- Peróxido de hidrógeno, superóxido, radicales hidroxilo (OH^-): NADPH-oxidasa y NADH-oxidasa
- Haluros activados (Cl^-, I^-, Br^-): mieloperoxidasa (neutrófilo)
- Óxido nítrico: óxido nítrico sintasa

Compuestos independientes del oxígeno:

- Ácidos
- Lisozima (degrada peptidoglucano bacteriano)
- Lactoferrina (quelante del hierro)
- Defensinas y otras proteínas catiónicas (dañan las membranas)

Proteasas: elastasa, catepsina G, etc.

NADH, nicotinamida adenina dinucleótido reducido; *NADPH,* nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.

La **acción citolítica dependiente del oxígeno** está mediada por ROS, iones hipoclorosos y óxido nítrico (NO) (v. cuadro 8.4). La **NADPH oxidasa** se usa para producir superóxidos y convertir el agua en peróxido de hidrógeno. La **mieloperoxidasa** transforma los iones cloruro y el peróxido de hidrógeno en iones hipoclorosos (lejía de cloro). El **NO** tiene actividad antimicrobiana y también es una molécula segunda mensajera que potencia las respuestas inflamatorias y de otros tipos.

El **neutrófilo** también puede mediar la **acción citolítica independiente del oxígeno** tras la fusión del fagosoma con los gránulos azurófilos que contienen proteínas catiónicas (p. ej., catepsina G) y otros gránulos que contienen lisozima y lactoferrina. Estas proteínas destruyen las bacterias gramnegativas al romper la integridad de su membrana celular, pero son con diferencia mucho menos eficaces contra las bacterias grampositivas y los hongos, que mueren sobre todo a través del mecanismo dependiente del oxígeno.

Los neutrófilos también promueven la inflamación. Se liberan prostaglandinas y leucotrienos, que aumentan la permeabilidad vascular y producen tumefacción (edema) y estimulan los receptores del dolor. Además, durante la fagocitosis, los gránulos pueden perder parte de su contenido y producir daño tisular. Los neutrófilos tienen vidas cortas; tras morir en la zona de la infección liberan sus ADN y el contenido de sus gránulos para formar una red adherente que captura y mata a los microorganismos **(trampas extracelulares del neutrófilo [NET])** y los neutrófilos muertos se convierten en **pus.**

Los **macrófagos** en reposo y tisulares (macrófagos M2) son fagocíticos e interiorizarán los microorganismos, pero, al contrario que los neutrófilos, no tienen gránulos preformados de moléculas antimicrobianas para matarlos. Puede producirse una infección intracelular tras la infección de un macrófago en reposo o si el microorganismo contrarresta las actividades antimicrobianas de un macrófago activado. La **activación del macrófago por el IFN-γ (macrófagos M1),** que «enfada» a los macrófagos, promueve la producción de la NO-sintasa inducible (iNOS) y NO, otras ROS y enzimas antimicrobianas para matar a los microorganismos interiorizados. Los macrófagos activados también producen citocinas de fase aguda (IL-1, IL-6 y TNF-α) y posiblemente IL-23 o IL-12. Los macrófagos viven mucho tiempo, y con la ayuda de los linfocitos T pueden ayudar a mantener la respuesta inflamatoria.

Los **macrófagos esplénicos** son importantes para eliminar bacterias, en especial bacterias encapsuladas, de la sangre. Las personas asplénicas (de forma congénita o quirúrgica) son muy proclives a la neumonía, la meningitis y otras manifestaciones de *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* y otras bacterias encapsuladas y levaduras.

Respuestas asociadas a la microbiota normal

La piel y el tejido linfoide asociado a las mucosas de las fosas nasales, la región oral y los tractos urogenital y gastrointestinal están monitorizando y recibiendo estimulación de forma constante por la flora normal adyacente (v. fig. 7.5). Las DC sondean continuamente el intestino y detectan el LPS, el LTA, los flagelos y otros componentes de las bacterias dentro de la luz. Los macrófagos M2, las DC, las ILC y los linfocitos T regulan la respuesta a la flora indicando a las células epiteliales que produzcan moco y péptidos antimicrobianos apropiados, y evitando una inflamación excesiva. Se mantiene un equilibrio entre las respuestas inmunitarias reguladoras e inflamatorias contra los estímulos microbianos. La interrupción del equilibrio puede dar lugar a una gastroenteritis, una enfermedad inflamatoria intestinal o una enfermedad autoinmunitaria.

Inflamación

Citocinas proinflamatorias

Las citocinas proinflamatorias, denominadas a veces *citocinas de fase aguda,* son la IL-1, el TNF-α y la IL-6 (fig. 8.8 y tabla 8.4). Estas citocinas las producen los macrófagos activados y otras células. La IL-1 y el TNF-α comparten propiedades. Ambas citocinas son **pirógenos endógenos** capaces de estimular la fiebre, promoviendo reacciones inflamatorias locales y la síntesis de proteínas de fase aguda.

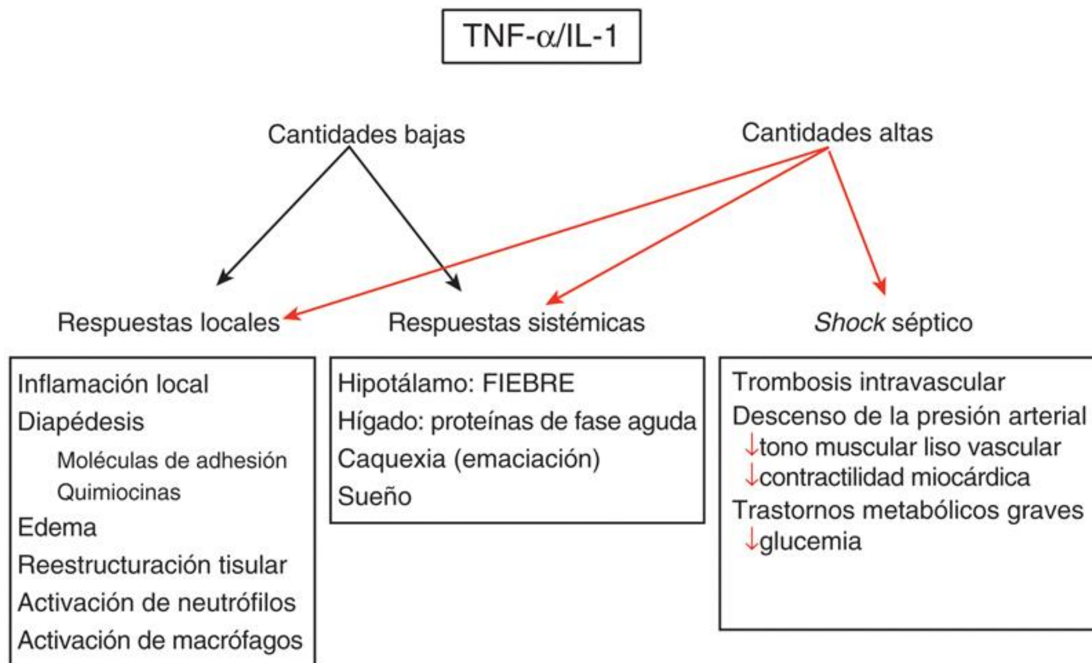


FIG. 8.8 Los efectos buenos, malos y pésimos del factor de necrosis tumoral *(TNF)* α y de la interleucina *(IL)* 1. Las concentraciones bajas activan la inflamación local (promueven el movimiento de líquido, proteínas y células desde la sangre al lugar de infección) y las respuestas de apoyo. Las concentraciones altas activan la inflamación sistémica y el *shock.*

Tabla 8.4

Citocinas de la inmunidad innata (FDAD)[a,b]

Citocina	Fuente	Desencadenante	Acción	Diana
TNF-α	Macrófagos, linfocitos T	PAMP, inflamación	Respuestas de fase aguda, promueve inflamación, fiebre, síntomas de septicemia, caquexia, permeabilidad vascular, alteración del tono muscular, apoptosis (algunas células)	Células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, hipotálamo, hígado, músculo, mastocitos, otras células
IL-1 (α, β escindida)	Macrófagos, queratinocitos, células endoteliales y algunas epiteliales	PAMP, inflamación	Respuestas de fase aguda, promueve inflamación, fiebre, apoya síntomas de septicemia, síntesis de proteínas de fase aguda	Células endoteliales, hipotálamo, hígado y otras células
IL-6	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T	PAMP, inflamación	Respuestas de fase aguda, refuerza respuestas de fase aguda, estimulación de linfocitos T y B	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T
IFN del tipo 1 (α, β)	La mayoría de las células, células dendríticas plasmocitoides	Infección vírica (especialmente virus ARN)	Inhibe la replicación del virus, activa linfocitos NK, potencia la respuesta inmunitaria	Células infectadas por virus, linfocitos NK, linfocitos T
Quimiocinas	Macrófagos, células dendríticas, otras muchas células	PAMP, inflamación, C5a, TNF-α	Quimiotaxis, dirección de células a infección/inflamación	Leucocitos, linfocitos, células endoteliales y otras células
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	PAMP	Promueve la respuesta inmunitaria TH1, activa el linfocito NK	Linfocitos NK, linfocitos T
IL-23	Células dendríticas, macrófagos	PAMP	Promueve la respuesta TH17	Linfocitos T
IL-18 (escindida)	Macrófagos, células epiteliales y de otro tipo	PAMP, inflamación	Promueve la producción de IFN-γ y la activación de linfocitos T	Linfocitos NK, linfocitos T
IFN del tipo II (γ)	Linfocitos NK, linfocitos T	IL-18, IL-12 (respuestas TH1)	Estimula la actividad antimicrobiana, producción de óxido nítrico-sintetasa inducible, otros	Macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B, etc.

IFN, interferón; *IL*, interleucina; *NK*, citolítico natural; *PAMP*, patrón molecular asociado a microorganismos patógenos; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

[a] FDAD: acrónimo de la información esencial de cada citocina (*F*uente, *D*esencadenante, *A*cción, *D*iana).

[b] La tabla no incluye todas las fuentes, estímulos, actividades o dianas.

El TNF-α es el último mediador de la inflamación y los efectos sistémicos de la infección. El TNF-α estimula a las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión y quimiocinas para atraer leucocitos a la zona de infección, aflojen las uniones epiteliales herméticas para permitir la diapédesis, activen los mastocitos que recubren los vasos para que liberen histamina que promueva la salida de líquido, activen los neutrófilos y los macrófagos y promuevan la apoptosis de ciertos tipos de células. A nivel sistémico, el TNF actúa sobre el hipotálamo para inducir fiebre, produce cambios metabólicos sistémicos, pérdida de peso (caquexia) y pérdida de apetito, aumenta la producción de IL-1, IL-6 y quimiocinas y promueve la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. A elevadas concentraciones, el TNF-α desencadena todas las funciones que conducen al *shock* séptico.

Hay dos tipos de **IL-1,** la **IL-1α** y la **IL-1β.** La IL-1 la producen sobre todo los macrófagos activados pero también los neutrófilos, las células epiteliales y las endoteliales. La IL-1β debe ser escindida por el inflamasoma para activarse. La IL-1 comparte muchas de las actividades del TNF-α para promover las respuestas inflamatorias locales y sistémicas. Al contrario que el TNF-α, la IL-1 es un factor de crecimiento, no puede inducir la apoptosis y promoverá, aunque de forma insuficiente, el *shock* séptico.

La **IL-6** la producen muchos tipos de células. Promueve la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, la producción de neutrófilos en la médula ósea y la activación de los linfocitos T y B.

La **IL-23** y la **IL-12** *son citocinas que vinculan las respuestas innatas e inmunitarias.* Ambas citocinas tienen una subunidad p40, pero la IL-12 tiene una subunidad p35 y la IL-23 tiene una subunidad p19. La IL-23 promueve las respuestas TH17 a partir de linfocitos T de memoria, lo que aumenta la acción del neutrófilo. La IL-12 promueve la función del linfocito NK y es necesaria para promover una respuesta inmunitaria TH1, que potencia las funciones de los macrófagos y de otras células mieloides. Estas citocinas se expondrán en el capítulo 9 al hablar de sus acciones sobre los linfocitos T. La **IL-18** debe ser escindida por el inflamasoma a una forma activa y promueve la función de los linfocitos NK y T.

Inflamación aguda

La **inflamación local aguda** es un mecanismo de defensa temprano que contiene la infección, impide su propagación desde el foco inicial y activa las respuestas inmunitarias consiguientes. Al principio, la inflamación puede desencadenarse por la respuesta a señales de peligro resultado de la infección y el daño tisular. Los mastocitos responden liberando histamina, TNF-α y prostaglandinas que pueden inducir aumentos de la permeabilidad de los capilares. Con las quimiocinas, la IL-1 y el complemento, estas sustancias pueden promover la inflamación aguda.

Los tres principales acontecimientos en la inflamación aguda local son: 1) expansión de capilares para incrementar el flujo sanguíneo (lo que provoca enrojecimiento o exantema y libera calor), 2) incremento de la permeabilidad de la estructura microvascular para permitir que escape líquido, proteínas plasmáticas y leucocitos de la circulación (tumefacción o edema) y 3) reclutamiento de neutrófilos y su acumulación y respuesta a la infección en la zona de la lesión. Las respuestas inflamatorias son

beneficiosas, pero se asocian a dolor, enrojecimiento, calor y tumefacción y también pueden provocar daño tisular. Los mediadores de la inflamación se presentan en la tabla 8.5.

Tabla 8.5

Mediadores de inflamación aguda y crónica

Acción	Mediadores
INFLAMACIÓN AGUDA	
Permeabilidad vascular aumentada	Histamina, bradicinina, C3a, C5a, leucotrienos, PAF, sustancia P, TNF-α
Vasodilatación	Histamina, prostaglandinas, PAF, NO
Dolor	Bradicinina, prostaglandinas
Adhesión del leucocito	Leucotrieno B4, IL-1, TNF-α, C5a
Quimiotaxis del leucocito	C5a, C3a, IL-8, quimiocinas, PAF, leucotrieno B4
Respuesta de fase aguda	IL-1, IL-6, TNF-α
Lesión tisular	Proteasas, radicales libres, NO, contenido de gránulo del neutrófilo
Fiebre	IL-1, TNF, IFN-α, IFN-β, prostaglandinas
INFLAMACIÓN CRÓNICA	
Activación de linfocitos T y macrófagos y procesos de fase aguda	De linfocitos T (TNF, IL-17, IFN-γ); de macrófagos (IL-1, TNF-α, IL-23, IL-12)

IFN-γ, interferón γ; *IL,* interleucina; *NO,* óxido nítrico; *PAF,* factor activador de las plaquetas; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

De Novak, R., 2006. *Crash Course Immunology.* Mosby, Philadelphia, PA.

El daño tisular se debe hasta cierto punto al complemento y los macrófagos, pero sobre todo a los neutrófilos y sus productos. Los neutrófilos muertos son el principal componente del **pus.** Las cininas y los factores de la coagulación inducidos por el daño tisular (p. ej., el factor XII [factor Hageman], la bradicinina, los fibrinopéptidos) también participan en la inflamación. Estos factores aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los leucocitos. Las **prostaglandinas** y los **leucotrienos** pueden mediar casi cualquier aspecto de la inflamación aguda. Estas moléculas se sintetizan por la ciclooxigenasa 2 y la 5-lipoxigenasa, respectivamente, a partir del ácido araquidónico. El curso de la inflamación puede seguirse de incrementos rápidos de proteínas de fase aguda, en especial de la proteína C reactiva (que puede aumentar 1.000 veces en 24-48 horas) y del amiloide sérico A.

Las respuestas inflamatorias innatas a las bacterias son la causa principal del acné y de la dermatitis atópica (cuadro 8.5). *Propionibacterium acnes* y la respuesta a las bacterias provocan un grado excesivo de crecimiento de los queratinocitos, producción de sebo e inflamación, lo que causa acné. El compromiso de la barrera cutánea permite la entrada de *S. aureus* en la epidermis y la dermis, donde las respuestas inflamatorias y la propensión a las alergias pueden causar una dermatitis atópica crónica.

Cuadro 8.5 Enfermedades inflamatorias cutáneas

El acné, la dermatitis atópica y el eccema se inician y se mantienen mediante respuestas innatas de queratinocitos y de células epiteliales tras la entrada de la flora normal de la superficie de la piel. El acné se debe a respuestas ante *Propionibacterium acnes,* mientras que los estafilococos pueden provocar dermatitis atópica y eccema. *P. acnes* crece en el ambiente anaerobio de los folículos pilosos y puede promover el crecimiento de los queratinocitos y la producción de sebo. También activa TLR2 y TLR4 para iniciar respuestas de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-α) y de quimiocinas de los queratinocitos y células de Langerhans para reclutar neutrófilos y producir escualeno, un lípido que suele utilizarse en los adyuvantes de vacunas que aumenta la concentración de IL-1α y activa la enzima 5-lipoxigenasa para producir LTB4. *P. acnes* también activa las ILC y los linfocitos T locales para promover la inflamación. Estas y otras acciones pueden estimular la producción de espinillas y comedones, la inflamación y la formación de tejido cicatricial.

La dermatitis atópica puede aparecer cuando la función de barrera epidérmica de la piel se ve comprometida continuamente, lo que permite la penetración de *Staphylococcus aureus* o de otra flora cutánea en la epidermis y la dermis, donde los queratinocitos responden con IL-1, IL-8, IL-18 y quimiocinas; los mastocitos se activan y producen histamina, y los macrófagos se activan para desencadenar la inflamación. Después, los linfocitos Th2 CD4 específicos de antígeno establecen su residencia en la dermis, producen IL-4 y activan los mastocitos y la inflamación. Durante la fase crónica de la enfermedad, los linfocitos Th17 CD4 y Th1 llegarán y activarán los neutrófilos y los macrófagos, respectivamente, lo que agrava la inflamación.

CD, grupo de diferenciación; *IL,* interleucina; *ILC,* célula linfoide innata; *LTB4,* leucotrieno B4; *TLR,* receptor tipo Toll; *TNF,* factor de necrosis tumoral.

Respuesta de fase aguda

La **respuesta de fase aguda** la desencadenan la infección, la lesión tisular, la prostaglandina E_2, los IFN asociados a la infección vírica, las citocinas de fase aguda (IL-1, IL-6 y TNF-α) y la inflamación (cuadro 8.6). La respuesta de fase aguda promueve cambios que apoyan las defensas del huésped y comprenden la fiebre, la anorexia, la somnolencia, los cambios metabólicos y la producción de proteínas. Las proteínas de fase aguda que se producen y liberan al suero son la proteína C reactiva, los componentes del complemento, las proteínas de la coagulación, las proteínas ligadoras del LPS, las proteínas de transporte, los inhibidores de proteasas y las proteínas de adherencia. La **proteína C reactiva** se une a los polisacáridos de numerosas bacterias y hongos y activa la vía del complemento, facilitando la retirada de estos microorganismos del cuerpo por un aumento de la fagocitosis. La **hepcidina** inhibe la captación de hierro en el intestino y los macrófagos, y esto reduce su disponibilidad para los microorganismos. Las proteínas de fase aguda refuerzan las defensas innatas contra la infección, pero su producción excesiva durante la septicemia (inducida por endotoxina o bacteriemia) puede causar graves problemas, como el *shock*.

Cuadro 8.6 Proteínas de fase aguda

α_1-antitripsina
α_1-glucoproteína
Amiloides A y P
Antitrombina III
Proteína C reactiva
Inhibidor de fracción esterasa de C1
Complemento C2, C3, C4, C5, C9
Ceruloplasmina
Fibrinógeno
Haptoglobina
Orosomucoide
Plasminógeno
Transferrina
Proteína ligadora del lipopolisacárido
Proteína ligadora de manosa

Septicemia y tormentas de citocinas

Las **tormentas de citocinas** se generan por una liberación masiva de citocinas en respuesta a componentes de la pared celular bacteriana, toxinas del *shock* tóxico y ciertas infecciones víricas. La presencia de microorganismos en la sangre durante la bacteriemia y la viremia desencadena fuertes respuestas innatas. Durante la bacteriemia se producen grandes cantidades de complemento C5a y citocinas y se distribuyen por todo el cuerpo (fig. 8.9). C5a y el TNF-α promueven la fuga vascular, la activación del neutrófilo y la activación de la vía de la coagulación. La **endotoxina** del LPS o LOS es un activador especialmente potente de las células e inductor de la producción de citocinas y de la septicemia (v. fig. 14.4). Durante la viremia, las DC plasmocitoides y los linfocitos T producen grandes cantidades de IFN-α y otras citocinas. Las DC plasmocitoides responden a los PAMP víricos y bacterianos, sobre todo al ADN y ARN.

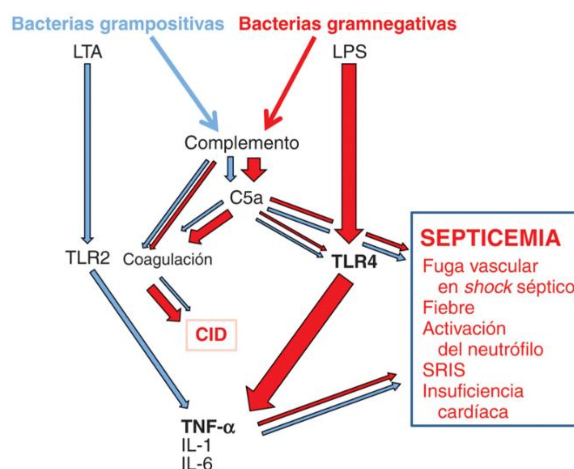


FIG. 8.9 Las bacterias grampositivas y gramnegativas inducen septicemia por vías compartidas y separadas. Los lipopolisacáridos *(LPS)* activan el complemento, lo que produce C5a que promueve la inflamación y activa la coagulación. El LPS, el ácido lipoteicoico *(LTA)* y otros patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP) interactúan con receptores tipo Toll *(TLR)* y otros receptores de PAMP para activar la inflamación y la producción de citocinas proinflamatorias. Esto puede sumarse para causar septicemia. El grosor de la flecha indica la fuerza de la respuesta. El rojo es para las bacterias gramnegativas y el azul para las grampositivas. *CID,* coagulación intravascular diseminada; *IL,* interleucina; *SRIS,* síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica; *TNF-α,* factor de necrosis tumoral α. (Modificada de Rittirsch, D., Flierl, M.A., Ward, P.A., 2008. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 8:776-787.)

Las tormentas de citocinas también pueden producirse tras un estímulo anómalo de los linfocitos T y de las células presentadoras de antígeno (DC, macrófagos y linfocitos B) por superantígenos producidos por *S. aureus* o *S. pyogenes* (v. fig. 14.3).

Aunque es beneficioso de forma limitada y local, el exceso de citocinas en la sangre induce un traumatismo inflamatorio potencialmente mortal por todo el cuerpo. Y lo que es más relevante, los aumentos de la permeabilidad vascular pueden dar lugar a una fuga de líquido desde el torrente sanguíneo hacia los tejidos y provocar un *shock*. El ***shock* séptico** es una consecuencia de la tormenta de citocinas y puede atribuirse a la acción sistémica de grandes cantidades de TNF-α.

Puente hacia las respuestas inmunitarias específicas contra antígenos

La respuesta innata suele ser suficiente para controlar una infección, pero también inicia la inmunidad específica del antígeno. Las DC (y las células de Langerhans si ocurre en la piel) constituyen el vínculo entre las respuestas inmunitarias innatas y las adquiridas. Se activan en el lugar de infección, llevan y procesan las proteínas antigénicas a los linfocitos T que están en el ganglio linfático de drenaje y producen las citocinas adecuadas para desencadenar la respuesta de linfocitos T necesaria (fig. 8.10; animación 4).

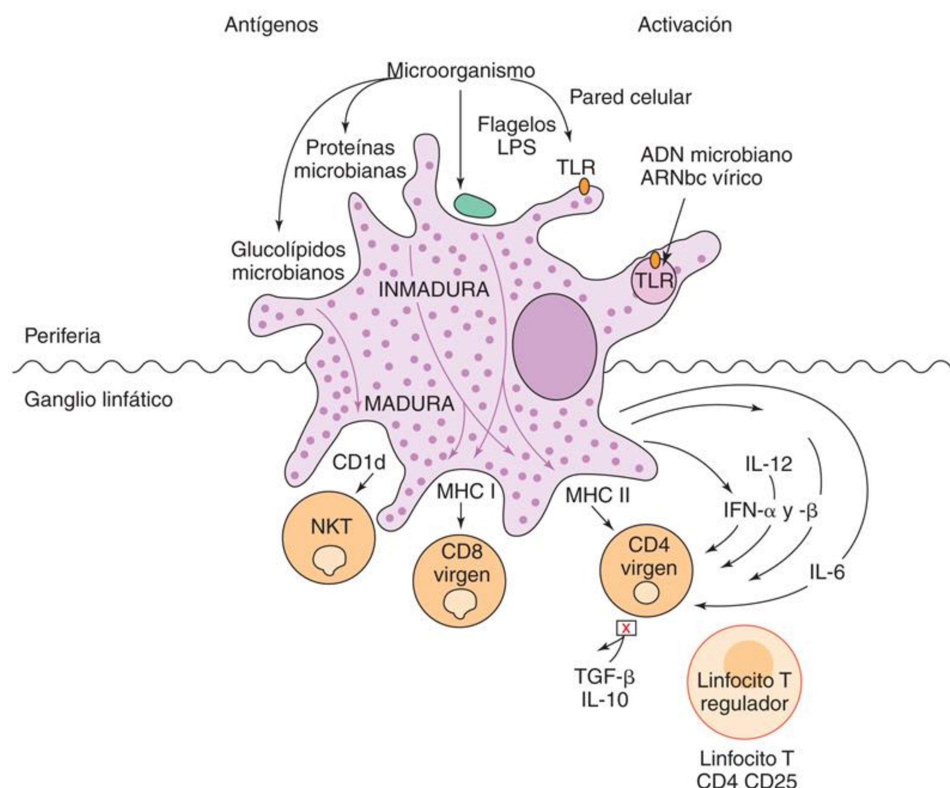


FIG. 8.10 Las células dendríticas (DC) inician y dirigen las respuestas inmunitarias. Las DC inmaduras interiorizan y procesan constantemente proteínas, detritus y microorganismos. La unión de los componentes microbianos a los receptores tipo Toll *(TLR)* activa la maduración de las DC de modo que deja de interiorizar cualquier material nuevo; se desplaza al ganglio linfático y expresa el complejo principal de histocompatibilidad *(MHC)* II para presentar el antígeno, así como los correceptores B7 y B7-1 y citocinas para activar a los linfocitos T. Las interacciones en la superficie celular y las citocinas activan a los linfocitos T y dirigen la naturaleza de la respuesta subsiguiente. *IFN*, interferón; *LPS*, lipopolisacárido.

Las DC y las células de Langerhans de la piel están adquiriendo constantemente material antigénico mediante la macropinocitosis, la pinocitosis o la fagocitosis de células apoptósicas, detritus y proteínas de tejidos normales y en la zona de infección o tumor. Tras la activación por una combinación de señales asociadas a la lesión y a los microorganismos patógenos, se liberan citocinas de fase aguda (IL-1, IL-6 y TNF-α), la DC madura y su función cambia. La DC pierde su capacidad de fagocitar, lo que impide que adquiera material antigénico irrelevante diferente a detritus microbianos fagocitados y progresa hasta el ganglio linfático. *Por analogía, la DC es como una almeja, que sobrevive constantemente en su ambiente filtrando alimento de detritus celulares y microbianos (si los hay), pero cuando se activa por una señal del PAMPR, que indica que hay microorganismos, libera una alarma de citocinas local, cierra su concha y se mueve hacia el ganglio linfático para desencadenar una respuesta al desafío. Al experimentar el desafío, la DC dirige la respuesta apropiada en los linfocitos T.* La DC madura se mueve a las zonas del linfocito T de los ganglios linfáticos y aumenta la expresión de sus moléculas de superficie para presentar de manera óptima el antígeno (MHC clase II y moléculas B7-1 y B7-2 [coestimuladoras]). Las DC maduras activadas por el microorganismo liberan citocinas (p. ej., IL-12, IL-23), que activan las respuestas para reforzar las defensas locales del huésped (respuestas TH1 y TH17). Las DC presentan el material antigénico unido a moléculas del MHC clase I y CD1 a los linfocitos T CD8 y NKT y en moléculas del MHC clase II a los linfocitos T CD4. Las DC son tan eficaces presentando el antígeno que 10 DC cargadas con el antígeno son suficientes para iniciar la inmunidad protectora a un desafío bacteriano mortal en un ratón. Las respuestas subsiguientes del linfocito T se describirán en el siguiente capítulo.

Bibliografía

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, et al. *Cellular and Molecular Immunology*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:499–511.

Andreakos E, Zanoni I, Galani IE, et al. Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. *Curr Opin Immunol*. 2019;(56):67–75: http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2018.10.007.

DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M. *Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2007.

Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, Chiodini PL. *Mims' Medical Microbiology and Immunology*. Sixth ed. London: Elsevier; 2019.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Lamkanfi M. Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:213–220.

Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. Ninth ed. New York: Garland Science; 2016.

Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med*. 2011;364:60–70.

Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. *Kuby Immunology*. Eighth ed. New York: WH Freeman; 2019.

Rich RR, et al. *Clinical Immunology Principles and Practice*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:776–787.

Rosenthal KS. Are microbial symptoms "self-inflicted"? The consequences of immunopathology. *Infect Dis Clin Pract*. 2005;13:306–310.

Rosenthal KS. Vaccines make good immune theater: immunization as described in a three-act play. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14:35–45.

Rosenthal KS. Dealing with garbage is the immune system's main job. *MOJ Immunol*. 2017;5(6):00174: http://dx.doi.org/10.15406/moji.2017.05.00174. http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-05-00174.pdf.

Rosenthal KS. Immune monitoring of the body's borders. *AIMS Allergy Immunol*. 2018;2(3):148–164: http://dx.doi.org/10.3934/Allergy.2018.3.148. http://www.aimspress.com/article/10.3934/Allergy.2018.3.148.

Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:335–376.

Trends Immunol: contiene reseñas explicativas sobre temas actuales de inmunología.

Preguntas

1. ¿Cuáles son los factores innatos solubles que actúan sobre las infecciones microbianas y cuáles son sus funciones?
2. ¿Cuáles son las contribuciones de los neutrófilos, los macrófagos M1 y M2, las células de Langerhans y las DC a las respuestas antimicrobianas?
3. Una mujer de 65 años tiene fiebre y escalofríos. Se aísla de su sangre un bacilo gramnegativo que no expresa oxidasa. ¿Qué desencadenó y está causando sus síntomas?
4. Un hombre de 45 años tiene un forúnculo en la mano. Se aisló un coco grampositivo que expresa catalasa y coagulasa del pus de la lesión. ¿Qué respuestas innatas se han activado en esta infección?

9: Respuestas inmunitarias específicas contra antígenos

La respuesta inmunitaria innata se ve reforzada por la respuesta inmunitaria específica, llevada a cabo por los linfocitos T y B, así como por los anticuerpos, expandiendo de esta forma la protección del huésped frente a patógenos externos. El sistema inmunitario específico contra el antígeno es un sistema que se genera de manera aleatoria, se regula de forma coordinada, es inducible y activable e ignora las proteínas y células propias, pero responde de forma específica a la infección. Cuando no actúa adecuadamente, la respuesta inmunitaria puede quedarse sin regulación, estimularse en exceso, descontrolarse, reaccionar contra proteínas propias, no responder o responder de modo insuficiente a las infecciones y llegar a convertirse en causa de patogenia y enfermedad. Una vez que se ha activado de forma específica mediante la exposición a un antígeno nuevo, la respuesta inmune se expande con rapidez en cuanto a fuerza, número de células y especificidad. En el caso de las proteínas se produce una memoria inmunitaria que permite reaccionar con mayor rapidez y especificidad tras una nueva exposición al patógeno.

Las moléculas del **anticuerpo**, del **anticuerpo de superficie** y del **receptor del linfocito T (TCR, *T-cell receptor*)** análogo al anticuerpo, reconocen antígenos y actúan como receptores para activar el crecimiento y las funciones de aquellas células que pueden desencadenar la respuesta específica contra el antígeno. Las formas solubles del anticuerpo en la sangre y los líquidos corporales, o la forma secretada a través de las mucosas, pueden inactivar y promover la eliminación de toxinas y microbios, en especial cuando están en la sangre (bacteriemia, viremia). Los linfocitos T son importantes para activar y regular las respuestas innatas e inmunitarias y para provocar directamente la muerte de las células que expresan proteínas intracelulares propias del patógeno (p. ej., virus, infecciones).

Aunque algunas moléculas desencadenan solo una respuesta de anticuerpos limitada (glúcidos y lípidos), las proteínas y las moléculas conjugadas con proteínas (incluidos los glúcidos) desencadenan una respuesta inmunitaria más completa que incluye a los linfocitos T. La activación de una respuesta inmunitaria completa debe estar estrechamente regulada, porque utiliza una gran cantidad de energía y, una vez iniciada, produce memoria y permanece durante la mayor parte de la vida.

El desarrollo de una respuesta inmunitaria específica contra un antígeno progresa desde las respuestas innatas a través de las células dendríticas (DC), que dirigen a los linfocitos T para que activen a otros linfocitos T, linfocitos B y provoquen el crecimiento y proliferación de otros tipos celulares necesarios. Las interacciones receptor-célula y receptor-citocina proporcionan las señales necesarias para activar el crecimiento celular y responder al desafío. Los linfocitos T determinan qué tipo de anticuerpo producirán los linfocitos B (inmunoglobulinas [Ig] G, IgE, IgA) y promueven el desarrollo de células de memoria. Los linfocitos T regulan continuamente todo el sistema, manteniendo un equilibrio que normalmente minimiza la inflamación, pero aún permite la protección contra los microbios normales y patógenos.

Inmunógenos, antígenos y epítopos

Casi todas las proteínas y los glúcidos asociados a un microorganismo infeccioso, ya sea una bacteria, un hongo, un virus o un parásito, se consideran ajenos al huésped humano y pueden inducir una respuesta inmunitaria. A una proteína o un glúcido que es suficiente para iniciar una respuesta inmunitaria se le denomina **inmunógeno** (cuadro 9.1). Los inmunógenos pueden contener más de un antígeno (p. ej., bacterias). Un **antígeno** es una molécula reconocida por anticuerpos específicos o por el TCR de los linfocitos T. Dentro del antígeno, un **epítopo (determinante antigénico)** es la estructura molecular real que interactúa con una sola molécula de anticuerpo o un TCR. Dentro de una proteína, un epítopo puede estar formado por una secuencia específica **(epítopo lineal)** o una estructura tridimensional **(epítopo tridimensional).** *El TCR puede reconocer solo epítopos peptídicos lineales.* Los antígenos y los inmunógenos suelen contener varios epítopos, cada uno capaz de unirse a una molécula de anticuerpos o TCR distinta. Como se describirá más adelante en este capítulo, un **anticuerpo monoclonal** reconoce un solo epítopo.

Cuadro 9.1 Definiciones

Adyuvante: sustancia que promueve la respuesta inmunitaria al inmunógeno.
Antígeno: sustancia reconocida por la respuesta inmunitaria.
Portador: proteína modificada por el hapteno para desencadenar la respuesta.
Epítopo: estructura molecular mínima reconocida por la respuesta inmunitaria.
Hapteno: inmunógeno incompleto que no puede iniciar la respuesta, pero puede ser reconocido por el anticuerpo.
Inmunógeno: sustancia capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria.
Antígenos dependientes de T: antígenos que deben presentarse a los linfocitos T y B para la producción de anticuerpos.
Antígenos independientes de T: antígenos con estructuras grandes y repetitivas (p. ej., bacterias, flagelina, lipopolisacárido, polisacárido).

No todas las moléculas son inmunógenas. En general, *las proteínas son los mejores inmunógenos, los glúcidos son inmunógenos más débiles y los lípidos y los ácidos nucleicos son malos inmunógenos.* Los **haptenos (inmunógenos incompletos)** pueden ser moléculas pequeñas y de tamaño demasiado reducido para inmunizar (es decir, iniciar una respuesta inmunitaria) a una persona, pero pueden ser reconocidos por un anticuerpo. Los haptenos pueden hacerse inmunógenos uniéndose a una **molécula transportadora,** como una proteína. Por ejemplo, la conjugación de penicilina con albúmina sérica la convierte en un inmunógeno.

Durante la inmunización artificial (p. ej., vacunas), se utiliza con frecuencia un adyuvante para potenciar la respuesta al antígeno. Los **adyuvantes** suelen prolongar la presencia del antígeno en el tejido, promover la captación del inmunógeno o activar las DC, los macrófagos y los linfocitos. Algunos adyuvantes simulan ser activadores de las respuestas innatas (p. ej., ligandos microbianos para receptores tipo Toll) presentes en una inmunización natural.

Algunas moléculas pueden no desencadenar ninguna respuesta inmunitaria en un sujeto. El cuerpo desarrolla una **tolerancia inmunitaria central** hacia los antígenos propios y cualquier antígeno extraño que pueda introducirse en el feto o el neonato, antes de la maduración del sistema inmunitario (animación 2). En fases posteriores de la vida se desarrolla una **tolerancia periférica** a otras proteínas con el fin de impedir respuestas inmunitarias descontroladas o autoinmunitarias. Por ejemplo, nuestra respuesta inmunitaria es tolerante a nuestra flora normal y a los alimentos que comemos; de otro modo, el consumo de un filete induciría una respuesta contra el músculo.

El tipo de respuesta inmunitaria iniciado por un inmunógeno depende de su estructura molecular. Puede iniciarse una respuesta de anticuerpos primitiva pero rápida contra los *polisacáridos (cápsula), el peptidoglucano o la flagelina bacterianos.* Estas moléculas, denominadas **antígenos independientes de T,** tienen una estructura grande repetitiva que es suficiente para unirse a muchas moléculas de anticuerpos de superficie y activar directamente los linfocitos B sin la colaboración de los linfocitos T. En estos casos, la respuesta se limita a la producción de anticuerpos **IgM** y de células plasmáticas, pero no se generan linfocitos de memoria y pueden no producirse **respuestas anamnésicas (de recuerdo).** La transición de una respuesta IgM a una IgG, IgE o IgA es el resultado de un gran cambio en el linfocito B y es equivalente a la diferenciación de la célula. Esto exige la ayuda proporcionada por interacciones con el linfocito T y las citocinas. Las partes del antígeno (probablemente diferentes) deben ser reconocidas tanto por los linfocitos T como B. Los **antígenos dependientes de T** son proteínas; generan las cinco clases de inmunoglobulinas, generan memoria y pueden desencadenar respuestas anamnésicas.

La estructura del antígeno, la cantidad de antígenos, la vía de administración y otros factores influyen en el tipo de respuesta inmunitaria, incluidos los tipos de anticuerpos producidos. Por ejemplo, la administración oral o nasal de una vacuna a través de las mucosas promueve la producción de una forma secretora de **IgA**, que no se produciría en una administración intramuscular.

Linfocitos T

El timo es esencial para la producción de linfocitos T. Las células de la médula ósea se transforman al madurar en linfocitos T y son seleccionados en el timo. Los linfocitos T se diferencian por sus proteínas de superficie, que incluyen 1) el **TCR**; 2) los correceptores CD4 y CD8; 3) el CD3 y las proteínas accesorias que promueven el reconocimiento, la regulación y la activación; 4) los receptores para citocinas, y 5) las proteínas de adhesión. Los linfocitos T pueden distinguirse por el tipo de receptor para el antígeno del linfocito T, que consta de cadenas γ y δ o α y β y, en el caso de la mayoría de los linfocitos T α/β, por la presencia de los correceptores CD4 o CD8. Los linfocitos T pueden distinguirse además por sus funciones, la expresión de factores de transcripción característicos y las citocinas que producen (cuadro 9.2).

Cuadro 9.2 Linfocitos T

Linfocitos T γ/δ

TCR γ/δ reactivo contra metabolitos microbianos.
Respuestas locales: residente en sangre y tejidos.
Respuestas más rápidas que linfocitos T α/β.
Proporcionan apoyo citocínico temprano a las respuestas ***antimicrobianas.***

Linfocitos T α/β

CD4: TCR α/β reactivo contra péptidos en el MHC II en la célula presentadora de antígeno.
Las citocinas activan y dirigen la respuesta inmunitaria (TH1, TH2, TH17, etc.).
Además, citotóxicos mediante interacciones Fas-ligando Fas.
Linfocitos Treg CD4 CD25 y TR1: controlan y limitan la expansión de la respuesta inmunitaria; promueven la tolerancia y el desarrollo de linfocitos de memoria.
CD8: TCR α/β reactivo contra péptidos presentados en el MHC I.
Citotóxico a través de perforina y granzimas e inducción de la apoptosis mediante Fas-ligando Fas.
Además, producen citocinas análogas a los linfocitos CD4.
Linfocitos NKT: el TCR α/β se une a glucolípidos (micobacterias) en moléculas CD1d.
Matan células tumorales e infectadas por virus, similar a linfocitos NK.
Proporcionan apoyo citocínico temprano a las respuestas antimicrobianas.
Linfocitos MAIT: el TCR α/β se une a derivados de la vitamina B_2 de bacterias en moléculas MR-1.
Proporcionan una respuesta rápida a la flora normal y la infección.
Proporcionan apoyo citocínico temprano a las respuestas antimicrobianas.

MAIT, (linfocitos) T invariantes asociados a las mucosas; *MHC,* complejo principal de histocompatibilidad; *NKT,* (linfocitos) T citolíticos naturales; *TCR,* receptor del linfocito T; *TH,* (linfocito) T cooperador.

Los **linfocitos T CD4** se consideran linfocitos cooperadores, porque su función principal es activar y controlar las respuestas inmunitarias e inflamatorias mediante interacciones intercelulares específicas y mediante la liberación de citocinas. Los linfocitos T cooperadores interactúan con antígenos peptídicos presentados en moléculas de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) expresadas en células presentadoras de antígeno (APC, *antigen-presenting cells*), como lo son macrófagos, linfocitos B y DC. El factor de transcripción y el repertorio de citocinas secretadas por un linfocito T CD4 específico en respuesta al desafío antigénico definen el tipo de linfocito T CD4. Los linfocitos T CD4 también pueden destruir células diana con su proteína de la superficie ligando Fas.

Los linfocitos T **CD8** se clasifican como linfocitos T citolíticos, pero pueden producir citocinas similares a los linfocitos T CD4. Los linfocitos T CD8 activados «patrullan» por el cuerpo en busca de células infectadas por virus o tumorales, a las que identifican por los péptidos antigénicos que presentan las moléculas del MHC clase I. Este tipo de MHC se encuentra en todas las células nucleadas.

Los linfocitos T citolíticos naturales (NKT), los linfocitos T invariantes asociados a las mucosas (MAIT) y los linfocitos T γδ forman parte de la respuesta innata (v. caps. 8 y 10).

Receptores de superficie de los linfocitos T

El **complejo TCR** es una combinación de la estructura que reconoce el antígeno (TCR) y la maquinaria de activación de la célula **(CD3)** (fig. 9.1). Los linfocitos T que expresan el **TCR γ/δ** están sobre todo en el epitelio de las mucosas, otras localizaciones tisulares y la sangre, y son importantes para estimular la inmunidad innata y mucosa. Estas células suponen el 5% de los linfocitos circulantes, pero se expanden hasta el 20-60% de los linfocitos T durante ciertas infecciones bacterianas o de otros tipos. El TCR γ/δ detecta metabolitos microbianos inusuales e inicia respuestas inmunitarias mediadas por citocinas.

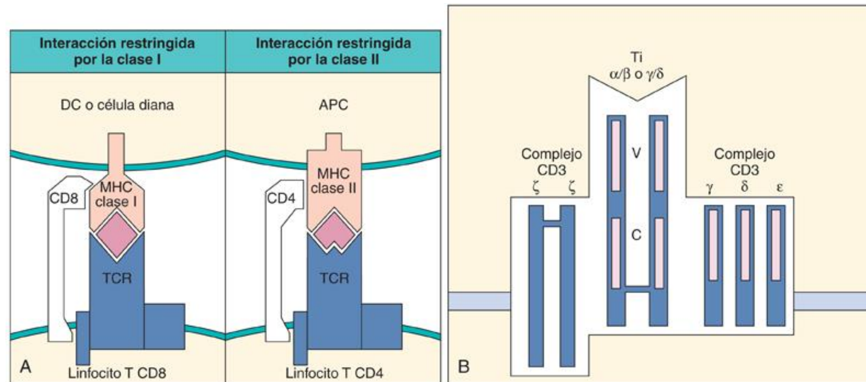


FIG. 9.1 Restricción por el complejo principal de histocompatibilidad *(MHC)* y presentación del antígeno a los linfocitos T. (A) *Izquierda*, los péptidos antigénicos unidos a las moléculas del MHC clase I se presentan al receptor para el linfocito T *(TCR)* situado en los linfocitos T CD8 citolíticos o supresores. *Derecha*, los péptidos antigénicos unidos a las moléculas del MHC clase II situadas en la célula presentadora de antígeno *(APC)* (linfocito B, célula dendrítica *[DC]* o macrófago) se presentan a los linfocitos T cooperadores CD4. (B) Receptor del linfocito T. El TCR consta de diferentes subunidades. El reconocimiento del antígeno se produce por medio de las subunidades **α/β** o **γ/δ**. El complejo CD3 de las subunidades **γ**, **δ**, **ε** y **ζ** promueve la activación del linfocito T. *C*, región constante; *V*, región variable.

El **TCR α/β** se expresa en la mayoría de los linfocitos T y estas células son las principales responsables de las respuestas inmunitarias activadas por el antígeno. Los linfocitos NKT y MAIT también expresan TCR α/β, pero sus TCR tienen especificidades muy definidas. Los linfocitos T clásicos con el TCR α/β se distinguen además por la expresión de las moléculas CD4 o CD8.

La especificidad del TCR determina la respuesta antigénica del linfocito T. Cada molécula de TCR se compone de dos cadenas polipeptídicas diferentes. Como en los anticuerpos, cada cadena del TCR tiene una región constante y una región variable. El repertorio de TCR es muy grande y puede identificar un número enorme de especificidades antigénicas (se calcula que es capaz de reconocer 10^{15} epítopos distintos). Los mecanismos génicos para el desarrollo de esta diversidad también son similares a los del anticuerpo (fig. 9.2). El gen del TCR se compone de múltiples segmentos V (V1V2V3... Vn), D y J. En los primeros estadios del desarrollo del linfocito T, un segmento génico V particular se recombina con uno o más segmentos D, borrando los segmentos V y D intermedios, y después se recombina con un segmento J para formar un gen del TCR único. A semejanza del anticuerpo, la inserción aleatoria de nucleótidos en las uniones de la recombinación aumenta la posible diversidad y la posibilidad de producir TCR inactivos. Al contrario que el anticuerpo, no se produce ninguna mutación somática en los genes del TCR. Solo las células con TCR funcionales sobrevivirán a su paso por el timo. Cada linfocito T y su progenie expresa un TCR único.

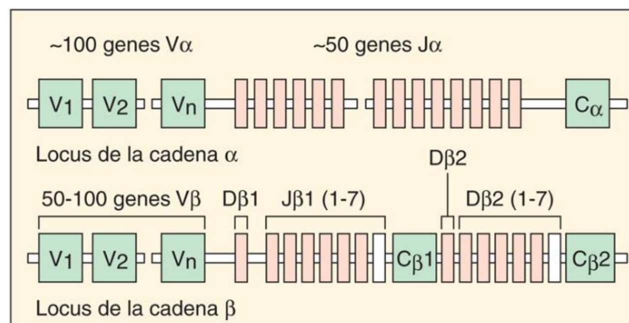


FIG. 9.2 Estructura del gen embrionario del receptor del linfocito T. Obsérvese la similitud en la estructura de los genes de las inmunoglobulinas. La recombinación de estos segmentos también genera un repertorio de reconocimiento diverso. *C*, secuencias de conexión; *J y D*, segmentos; *V*, segmentos variables.

Al contrario que las moléculas de anticuerpo, la mayoría de los TCR solo puede reconocer un epítopo lineal de un péptido contenido dentro de una hendidura de la superficie de las moléculas del MHC I o II (v. fig. 9.1). La presentación del péptido antigénico exige un procesamiento proteolítico especializado de la proteína (v. más adelante) y la presentación en moléculas del MHC II por una APC o en moléculas del MHC I de las células nucleadas.

El **complejo CD3** se encuentra en todos los linfocitos T y consta de las cadenas polipeptídicas γ, δ, ε y ζ. El complejo CD3 es la **unidad de transducción de la señal** para el TCR. Las **proteínas tirosina cinasas** (ZAP-70, Lck) se asocian al complejo CD3 cuando el antígeno está unido al complejo TCR, promueven una cascada de fosforilaciones de proteínas, la activación de la fosfolipasa C (PLC) y otros acontecimientos. Los productos de escisión del trifosfato de inositol generados por la PLC, dan lugar a la liberación de calcio y activan a la cinasa de proteína C y a la **calcineurina,** que es una fosfatasa de proteínas. La calcineurina es una diana para los fármacos inmunodepresores ciclosporina y tacrolimús. La activación de las proteínas G de la membrana, como Ras, y las consecuencias de las cascadas ya descritas, provocan la activación de factores de transcripción específicos en el núcleo, la activación del linfocito T y la producción de interleucina (IL) 2 y de su receptor, IL-2R. Estos pasos se muestran en la figura 9.3.

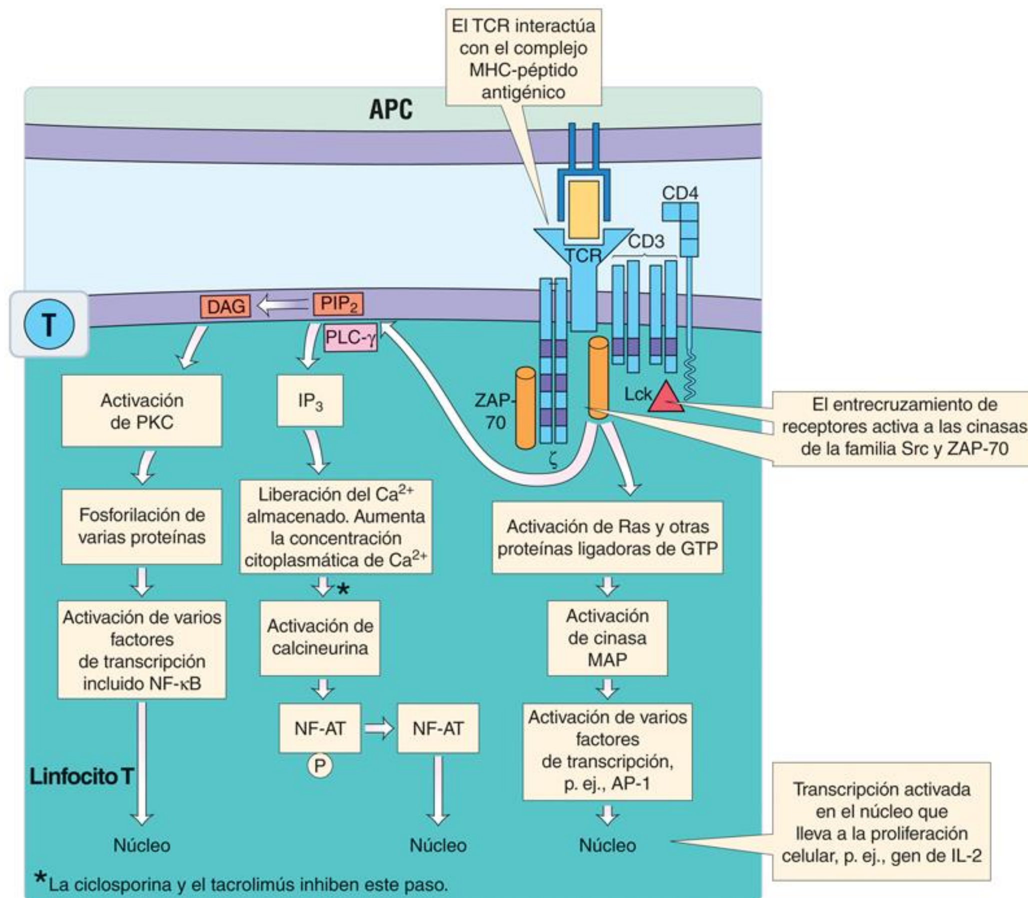


FIG. 9.3 Vías de activación de los linfocitos T. La unión del complejo principal de histocompatibilidad *(MHC)* II-péptido al CD4 y al receptor del linfocito T *(TCR)* activa cascadas de cinasas y a la fosfolipasa C para activar a su vez al factor nuclear de los linfocitos T activados *(NF-AT)*, el factor nuclear kappa B *(NF-κβ)*, la proteína de activación 1 *(AP-1)* y otros factores de transcripción. *APC*, célula presentadora de antígeno; *cinasa MAP*, cinasa de proteína activada por el mitógeno; *DAG*, diacilglicerol; *GTP*, trifosfato de guanosina; *IL-2*, interleucina 2; IP_3, 1,4,5-trifosfato de inositol; *Lck*, proteína tirosina cinasa específica del linfocito; PIP_2, 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol; *PKC*, cinasa de proteínas C; *PLC-γ*, fosfolipasa C γ; *ZAP*, proteína asociada a ζ. (Modificada de Helbert, M., 2017. *Immunology for Medical Students*, third ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Las **proteínas CD4 y CD8** son correceptores para el TCR (v. fig. 9.1) porque facilitan la interacción del TCR con la molécula de MHC presentadora del antígeno y pueden aumentar la respuesta. El CD4 se une a las moléculas del MHC clase II situadas en la superficie de las APC. El CD8 se une a las moléculas del MHC clase I situadas en la superficie de las células nucleadas, incluidas las APC (v. más sobre el MHC más adelante en este capítulo). Las colas citoplasmáticas del CD4 y el CD8 se asocian a una proteína tirosina cinasa (Lck), que potencia la activación inducida por el TCR de la célula al unirse a la APC o a la célula diana. El CD4 o el CD8 se encuentran en los linfocitos T α/β, pero no en los linfocitos T γ/δ.

Las **moléculas accesorias,** expresadas en la superficie del linfocito T, incluyen varios receptores para proteínas que interaccionan con sus ligandos proteicos en las APC y las células diana, lo que conduce a la activación del linfocito T, la promoción de interacciones estrechas entre las células o la facilitación de la muerte de la célula diana. Estas moléculas accesorias son las siguientes:

1. **CD45RA (linfocitos T vírgenes)** o **CD45RO (linfocitos T de memoria):** una proteína transmembrana tirosina fosfatasa (PTP).
2. **CD28:** proteína asociada al linfocito T citotóxico 4 **(CTLA-4), PD-1 e ICOS-1** (coestimulador inducible de linfocito T) que se une a las proteínas de la familia del **regulador del punto de control B7** (B7-1, B7-2, PD-L1, PD-L2, L-ICOS) para producir una señal coestimuladora o inhibitoria al linfocito T.
3. **CD154 (CD40L):** está presente en los linfocitos T activados y se une al CD40 situado en las DC, los macrófagos y los linfocitos B para promover su activación.
4. **FasL:** ligando del receptor Fas. Inicia la apoptosis en una célula diana que expresa **Fas** en su superficie celular.

Las **moléculas de adhesión** refuerzan la interacción del linfocito T con la APC o la célula diana y también pueden promover la activación. Las **moléculas de adhesión** son el **antígeno asociado a la función del leucocito 1 (LFA-1),** que interacciona con las **moléculas de adhesión intercelulares (ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3)** situadas en la célula diana. El **CD2** se identificó originalmente por su capacidad para unir hematíes de carnero y promueve la formación de rosetas de estos hematíes alrededor de los linfocitos T. El CD2 se une al LFA-3 situado en la célula diana y promueve la adhesión intercelular y la activación del linfocito T. Los **antígenos muy tardíos (VLA-4 y VLA-5)** se expresan en las células activadas de forma más tardía y se unen a la fibronectina en las células diana para potenciar la interacción.

Los linfocitos T expresan receptores para muchas citocinas que activan y regulan al linfocito T (tabla 9.1). La unión de la citocina al **receptor para la citocina** activa cascadas de proteína cinasas y de otros tipos, que transportan su señal al núcleo. El IL-2R está compuesto de tres subunidades. Las subunidades β/γ están en la mayoría de los linfocitos T (también en los linfocitos citolíticos naturales [NK]) y tienen una afinidad intermedia por la IL-2. La subunidad α **(CD25)** se induce por la activación celular para formar IL-2R α/β/γ de afinidad alta. La unión de la IL-2 al IL-2R inicia una señal estimuladora del crecimiento en el linfocito T, y también promueve la producción de más IL-2 e IL-2R. El CD25 se expresa en las células en crecimiento activadas, incluido el subgrupo de linfocitos T reguladores (Treg) de los linfocitos T CD4 ($CD4^+CD25^+$). Los **receptores para quimiocinas** distinguen diferentes linfocitos T y guían a la célula allí donde residirán en el cuerpo.

Tabla 9.1

Inductores y citocinas de las respuestas del linfocito T

Tipo de respuesta	Fase aguda[a]	TH1	TH17	TH2	Treg/Sup
Inductores	PAMP	IL-12	IL-6 + TGF-β	IL-6	¿?
	—	—	IL-23[b]	—	—
Mediadores	IL-1	IL-2	IL-17	IL-4	IL-10
	TNF-α	LT (TNF-β)	TNF-α	IL-5	TGF-β
	IL-6	IFN-γ	IL-22	IL-10	—
	IFN-α, IFN-β	—	—	—	—
	IL-12, IL-23	—	—	—	—

IFN, interferón; *IL*, interleucina; *LT*, linfotoxina; *PAMP*, patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos; *TGF-β*, factor de crecimiento transformador β; *TH*, (linfocito) T cooperador.

[a] Las respuestas de fase aguda influyen en las respuestas de los linfocitos T pero no son respuestas de linfocitos T.

[b] La IL-23 activa las respuestas TH17 de memoria.

Desarrollo de los linfocitos T

En el timo, los precursores del linfocito T dan lugar continuamente a linfocitos T (fig. 9.4; animación 3). El contacto con el epitelio y las hormonas del timo, como la timosina, la timulina y la timopoyetina II, promueve la proliferación y diferenciación extensas de la población de linfocitos T del sujeto durante el desarrollo fetal. Los individuos con una ausencia congénita del timo (síndrome de DiGeorge) carecen de linfocitos T. Mientras está en el timo, cada precursor de linfocito T experimenta la recombinación de las secuencias de sus genes del TCR para generar un TCR único de cada célula. Las células epiteliales medulares tímicas expresan el factor de transcripción AIRE (regulador autoinmunitario, *autoimmune regulator*), que les confiere la capacidad exclusiva de expresar la mayoría de las proteínas del cuerpo. Estas proteínas se procesan y se presentan en moléculas MHC al TCR de los linfocitos T. Una unión fuerte promueve su apoptosis o la expresión del factor de transcripción FoxP3 y el desarrollo de **linfocitos Treg.** Los linfocitos T sin TCR, portadores de TCR que no son funcionales, o de TCR cuya interacción con moléculas del MHC es nula o deficiente se ven forzados al suicidio (apoptosis). Solo los linfocitos que se unen del modo correcto (niveles de Goldilocks) se diferenciarán en las subpoblaciones CD4 o CD8 de linfocitos T. A continuación, estos linfocitos T entran en la sangre y viajan a los ganglios linfáticos, el bazo y otros lugares.

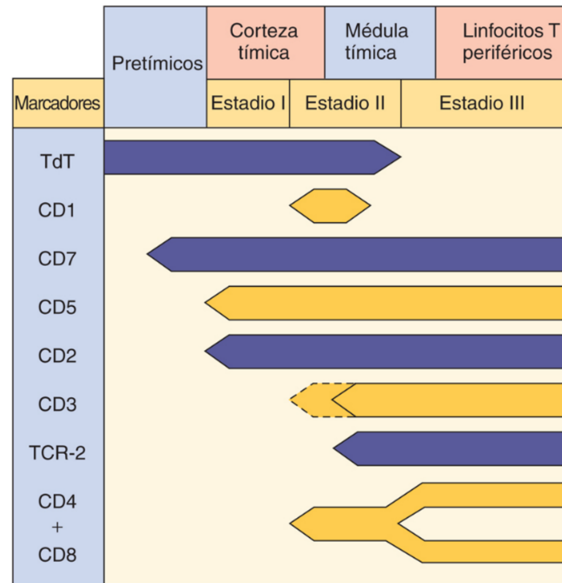


FIG. 9.4 Desarrollo del linfocito T humano. Los marcadores del linfocito T son útiles para identificar los estadios de diferenciación del linfocito T y para caracterizar las leucemias y los linfomas de linfocitos T. *TCR*, receptor del linfocito T; *TdT*, transferasa citoplasmática de desoxinucleotidilo terminal.

Inicio de las respuestas del linfocito T

Presentación del antígeno a los linfocitos T

La activación de una respuesta de linfocito T específica contra un antígeno requiere una combinación de citocinas e interacciones intercelulares mediada por receptores (cuadro 9.3). Esta respuesta es iniciada por la interacción del TCR α/β con los péptidos antigénicos situados en el MHC. Las moléculas del **MHC clases I** y **II** proporcionan una cuna molecular al péptido. Como tales, estos linfocitos T solo responden a epítopos proteínicos. La molécula **CD8** situada en los linfocitos T se une a las moléculas del MHC clase I situadas en las células diana y promueve su interacción (v. fig. 9.1A). La molécula **CD4** situada en los linfocitos T se une a las moléculas del MHC clase II situadas en las APC y promueve su interacción. Las moléculas del MHC están codificadas dentro del locus génico del MHC (fig. 9.5). El MHC contiene un grupo de genes importantes para la respuesta inmunitaria.

Cuadro 9.3 Activación de las respuestas de linfocitos T

Solo una DC puede iniciar una respuesta a partir de un linfocito virgen CD4 o CD8.

CD4

Las células presentadoras de antígeno presentan péptidos de 11-13 aminoácidos en el MHC II.
El correceptor (B7.1 o B7.2) interacciona con el CD28 para activar o con el CTLA4 para suprimir la respuesta.
Las citocinas activan y determinan la naturaleza de la respuesta.
Para la activación de la APC es necesaria la expresión del CD40L y la unión del CD40 situado en la APC a su ligando.
La activación de la célula cambia los receptores para quimiocinas y las proteínas de adhesión, y entra en la sangre y circula a través de la piel, los tejidos y las zonas de linfocitos B del ganglio linfático.

CD8

La DC activa al linfocito T CD8 con la ayuda del linfocito T CD4.
El linfocito T CD8 entra en la sangre y circula a través de la piel y los tejidos.
La célula diana presenta péptidos de 8-9 aminoácidos en el MHC I.
Las proteínas de adhesión crean sinapsis inmunitarias.
La perforina y la granzima se secretan en la sinapsis inmunitaria.
La célula diana se compromete para sufrir la apoptosis.

APC, célula presentadora de antígeno; *CTLA4*, proteína asociada al linfocito T citotóxico 4; *DC*, célula dendrítica; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad.

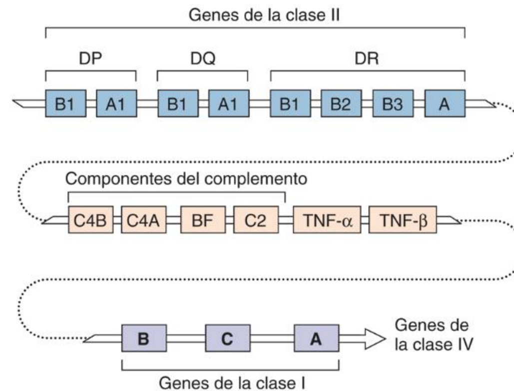


FIG. 9.5 Mapa genético del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Los genes de las moléculas de las clases I y II, así como de componentes del complemento y del factor de necrosis tumoral *(TNF)*, están dentro del complejo génico del MHC.

Las **moléculas del MHC clase I** se encuentran en todas las células nucleadas y son el principal determinante de lo «propio». La molécula del MHC clase I, también denominada **HLA** en los seres humanos y H-2 en el ratón, consta de dos cadenas, una **cadena pesada variable** y una **cadena ligera (β2-microglobulina)** (fig. 9.6). Las diferencias en la cadena pesada de la molécula de HLA entre los sujetos *(diferencias alotípicas)* son responsables de la respuesta del linfocito T, que impide el trasplante de injertos (tejidos). Hay tres genes principales de **HLA: HLA-A, HLA-B** y **HLA-C** y otros genes de HLA secundarios. Cada célula expresa un par de proteínas HLA-A, HLA-B y HLA-C diferentes, una de cada progenitor, lo que proporciona seis hendiduras diferentes para capturar un repertorio de péptidos antigénicos. *La cadena pesada de la molécula del MHC clase I forma una hendidura con los extremos cerrados, similar al hueco de un pan de pita, que mantiene un péptido de ocho a nueve aminoácidos.* La molécula del MHC clase I presenta péptidos antigénicos procedentes en su mayoría del interior de la célula **(endógenos)** a los linfocitos T que expresan el CD8. El aumento de la expresión de las moléculas del MHC clase I convierte a la célula en una mejor diana para la acción del linfocito T. Algunas células (encéfalo) y algunas infecciones víricas (virus del herpes simple, citomegalovirus) reducen la expresión de moléculas del MHC I para reducir su potencial como dianas de los linfocitos T.

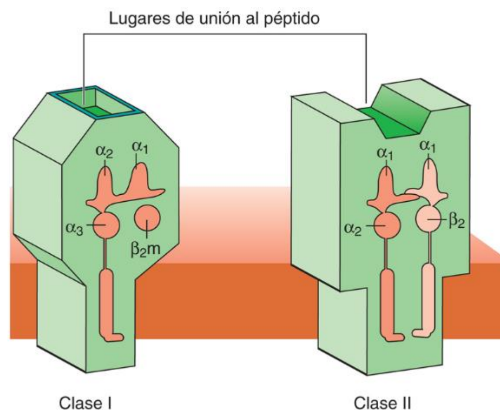


FIG. 9.6 Estructura de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clases I y II. Las moléculas del MHC clase I constan de dos subunidades, la cadena pesada y la β_2-microglobulina. El hueco de unión está cerrado en sus extremos y solo puede albergar péptidos de 8 a 9 aminoácidos. Las moléculas del MHC clase II constan de dos subunidades, α y β, están abiertas en sus extremos y albergan péptidos de 11 o más aminoácidos.

Las moléculas del **MHC clase II** se expresan normalmente en las APC, que son las células que interactúan con los linfocitos T CD4 (p. ej., macrófagos, DC, linfocitos B). Las moléculas del MHC clase II están codificadas por los locus **DP, DQ** y **DR** y, a semejanza del MHC I, también se expresan de forma codominante para producir seis moléculas diferentes. Las moléculas del MHC clase II son un dímero de **subunidades α** y **β** (v. fig. 9.6). *Las cadenas de la molécula del MHC clase II forman una hendidura de unión al péptido con los extremos abiertos, como un perrito caliente, y mantiene un péptido de 11 a 12 aminoácidos.* La molécula del MHC clase II presenta péptidos antigénicos ingeridos **(exógenos)** a los linfocitos T que expresan el CD4.

Las **moléculas CD1** son similares a las moléculas del MHC I, contienen una cadena pesada y una cadena ligera (β_2-microglobulina), pero se unen a glucolípidos en lugar de a péptidos. Las moléculas CD1 se expresan sobre todo en las DC y presentan el antígeno a un TCR invariable situado en los linfocitos NKT ($CD4^-CD8^-$). Las moléculas CD1 son especialmente importantes para la defensa contra infecciones por micobacterias.

Las **moléculas MR1** también se parecen a las moléculas MHC I, tienen una cadena pesada y una cadena ligera (β_2-microglobulina) y se unen a metabolitos de la vitamina B producidos por bacterias. Los linfocitos MAIT presentan TCR invariantes especializados para MR1. Estos linfocitos son importantes para regular la flora normal de los intestinos y proporcionar una respuesta precoz a las infecciones.

Presentación del péptido por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clases I y II

Al contrario que los anticuerpos, que también pueden reconocer epítopos conformacionales, los péptidos antigénicos del linfocito T deben ser epítopos lineales. Un antígeno de linfocito T debe ser un péptido de 8 a 12 aminoácidos con un esqueleto hidrofóbico que se una a la base de la hendidura molecular de la molécula del MHC clases I o II y muestre un epítopo de linfocito T situado al otro lado al TCR. Debido a estas limitaciones, puede haber solo un péptido antigénico para el linfocito T en una proteína. Todas las células nucleadas procesan mediante proteólisis proteínas intracelulares y muestran péptidos seleccionados a los linfocitos T CD8 **(vía endógena de presentación del antígeno)** para distinguir lo propio, lo «ajeno», la expresión inadecuada de proteínas (célula tumoral) o la presencia de infecciones intracelulares (virus), mientras que las APC procesan y presentan péptidos de proteínas ingeridas a los linfocitos T CD4 **(vía exógena de presentación del antígeno)** (v. fig. 9.7; animación 4). Las DC pueden cambiar estas vías **(presentación cruzada)** para presentar antígeno exógeno a los linfocitos T CD8 e iniciar respuestas antivíricas y antitumorales.

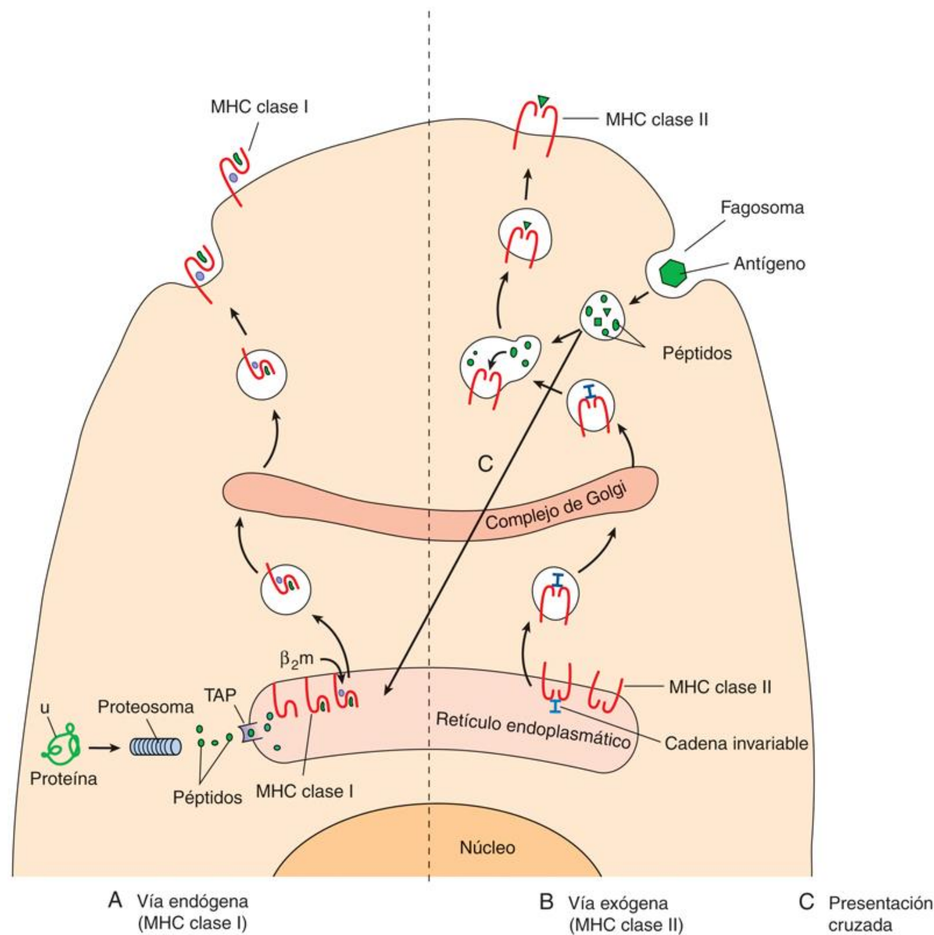


FIG. 9.7 Presentación del antígeno. (A) **Endógena:** el antígeno endógeno (producido por la célula y análogo a la basura celular) es enviado mediante su unión a la ubicuitina *(u)* al proteosoma para su digestión. Los péptidos de ocho a nueve aminoácidos se transportan por medio del transportador asociado al procesamiento del antígeno *(TAP)* en el retículo endoplasmático *(RE)*. El péptido se une a un surco situado en la cadena pesada de la molécula del complejo principal de histocompatibilidad *(MHC)* de clase I y la β_2-microglobulina *(β_2m)* se une a la cadena pesada. El complejo se procesa a través del aparato de Golgi y se lleva a la superficie celular para presentarlo a los linfocitos T CD8. (B) **Exógena:** las moléculas del MHC clase II se ensamblan en el RE con una cadena proteínica invariable para evitar que adquieran un péptido en el RE. Son transportadas en una vesícula a través del aparato de Golgi. El antígeno exógeno (fagocitado) se degrada en los lisosomas, que después se fusionan con una vesícula que contiene las moléculas del MHC clase II. La cadena invariable se degrada y es desplazada por péptidos de 11 a 13 aminoácidos, que se unen a la molécula del MHC clase II. El complejo se lleva después a la superficie celular para presentarlo a los linfocitos T CD4. (C) **Presentación cruzada:** los péptidos antigénicos exógenos pasan del fagosoma al RE de las células dendríticas y se presentan en moléculas MHC I a los linfocitos T CD8.

Las **moléculas del MHC clase I** se unen y presentan péptidos obtenidos a partir de proteínas celulares en el **proteasoma** (una máquina proteasa), que se encuentra en el citoplasma. Estos péptidos pasan al retículo endoplasmático (RE) por medio del **transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP).** La mayoría de estos péptidos procede de proteínas mal plegadas o en exceso (basura), marcadas para la proteólisis mediante la unión de la proteína **ubicuitina.** El péptido antigénico se une al surco presente en la cadena pesada de la molécula del MHC clase I. Después, la cadena pesada del MHC puede ensamblarse adecuadamente con la β_2-microglobulina, salir del RE y dirigirse a la membrana celular.

Durante una **infección vírica,** se producen grandes cantidades de proteínas virales que se degradan en péptidos y se convierten en la fuente predominante de péptidos que ocupan las moléculas del MHC clase I para ser presentados a los linfocitos T CD8. Las **células trasplantadas (injertos)** expresan péptidos en sus moléculas del MHC, que difieren de las del huésped, y que por tanto pueden reconocerse como extrañas. Las **células tumorales** expresan a menudo péptidos derivados de proteínas anómalas o embrionarias, que pueden desencadenar respuestas en el adulto porque este no se hizo tolerante a ellas. *La expresión de estos péptidos «extraños» en el MHC I en la superficie de la célula permite al linfocito T «ver» lo que está pasando dentro de la célula.*

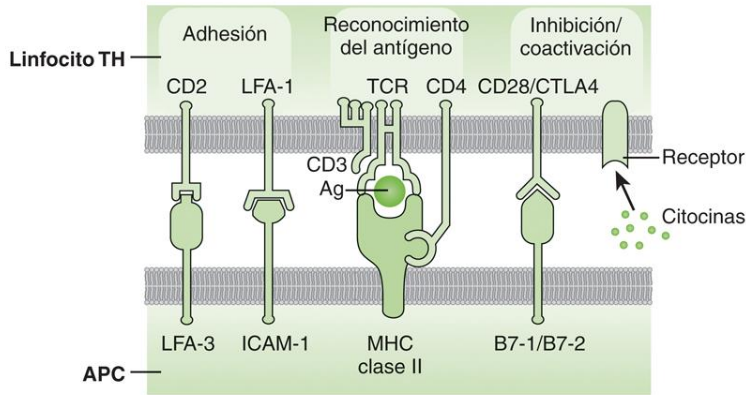
Las **moléculas del MHC clase II** presentan péptidos procedentes de proteínas exógenas que se adquirieron mediante macropinocitosis, pinocitosis o fagocitosis y después se degradaron en los lisosomas de las APC. La proteína del MHC clase II también se sintetiza en el RE, pero al contrario que el MHC I, la cadena invariable se asocia al MHC II para bloquear la hendidura de unión al péptido e impedir su adquisición. El MHC II adquiere su péptido antigénico como resultado de la convergencia de la vía de transporte vesicular (que lleva las moléculas del MHC clase II recién sintetizadas) y la vía de degradación lisosómica (que lleva proteínas fagocitadas y sometidas a proteólisis). La cadena invariable es escindida y los péptidos antigénicos la desplazan y se asocian a la hendidura formada en la proteína del MHC clase II; el complejo se traslada después a la superficie celular.

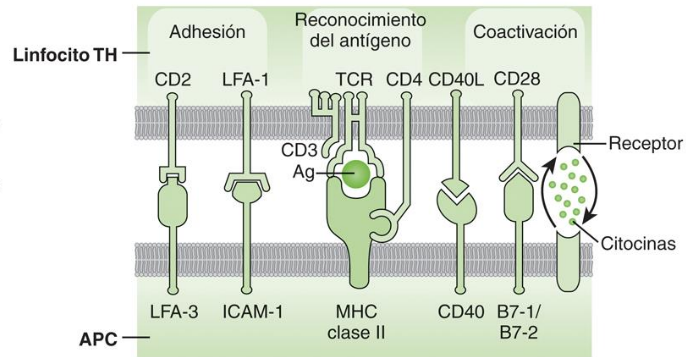
La **presentación cruzada del antígeno** la utilizan sobre todo las DC para presentar antígenos a los linfocitos T CD8 vírgenes con el fin de comenzar la respuesta a los virus y las células tumorales. Tras captar el antígeno (incluidos restos de células apoptósicas) en la periferia, la proteína se degrada en los lisosomas y sus péptidos entran en el citoplasma y pasan a través del TAP al RE para unirse a las moléculas del MHC I.

La siguiente analogía podría ayudar a comprender la presentación del antígeno: todas las células degradan sus proteínas «basura» y después las presentan en la superficie en «cubos de basura» del MHC clase I. Los linfocitos T CD8 que «patrullan» por el barrio no se alarman si ven en la basura los péptidos normales diarios. Un intruso vírico produciría grandes cantidades de basura de péptidos víricos (p. ej., latas de cerveza, cajas de *pizza*) que se mostrarían en los cubos de basura moleculares del MHC clase I, lo que alertaría a los linfocitos T CD8 específicos que estaban previamente activados por las DC. Las APC (DC, macrófagos y linfocitos B) son parecidos a basureros o trabajadores del alcantarillado; recogen la basura del vecindario o el alcantarillado linfático, lo degradan, se lo enseñan a las moléculas del MHC clase II y después pasan al ganglio linfático para presentar los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4 en la «comisaría». Los antígenos extraños alertarán a los linfocitos T CD4 para que liberen citocinas y activen una respuesta inmunitaria.

Activación de los linfocitos T CD4 y su respuesta al antígeno

La activación de la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T la inician las DC y después la expanden otras APC (animación 5). Las DC activadas tienen dendritas (similares a los tentáculos de un pulpo) con una gran área superficial, producen citocinas y tienen una superficie rica en MHC para presentar antígenos a los linfocitos T. Los macrófagos y los linfocitos B pueden presentar antígenos a los linfocitos T, pero no pueden activar a un linfocito T virgen para que inicie una nueva respuesta inmunitaria. Los linfocitos T cooperadores CD4 requieren al menos dos señales para activarse. La primera señal la proporciona la interacción del TCR con el péptido antigénico presentado por las moléculas del MHC clase II en la APC (fig. 9.8A). La interacción se ve fortalecida por la unión del CD4 a la del MHC clase II y la unión de las proteínas de adhesión del linfocito T y la APC. La segunda señal, una **señal coestimuladora o de punto de control,** está mediada por la unión de las moléculas B7 del macrófago, la DC o el linfocito B a las moléculas **CD28** del linfocito T y es un mecanismo de seguridad que asegura la activación legítima. B7 también interacciona con el **CTLA4,** que produce una señal inhibidora. Las APC activadas expresan suficiente B7 para llenar todos los CTLA4 y unirse después al CD28 para proporcionar la señal de «adelante». También son necesarias señales de las citocinas (p. ej., IL-1, IL-2, IL-6) para iniciar el crecimiento y superar la supresión reguladora de la célula. La activación adecuada del linfocito T cooperador promueve la producción de IL-2 y aumenta la expresión de IL-2R en la superficie celular, lo que potencia la capacidad de la propia célula de unirse a la IL-2 y de mantener la activación por IL-2 (fig. 9.9). Una vez activada, la IL-2 mantiene el crecimiento de la célula y otras citocinas influyen en la posterior respuesta del linfocito T cooperador (v. siguiente apartado). Se generan linfocitos T de memoria y efectores a medida que los linfocitos T se dividen (v. fig. 9.9B).





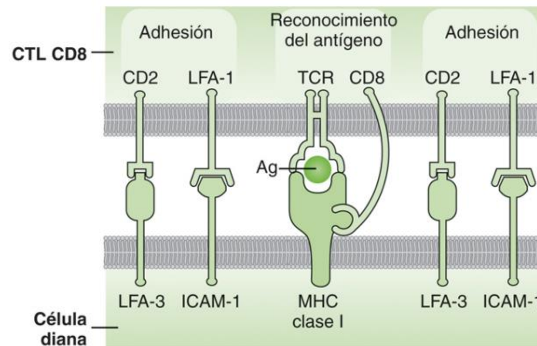


FIG. 9.8 Moléculas implicadas en la interacción entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno *(APC)*. (A) Inicio de una respuesta del linfocito T. Los linfocitos T CD4 interactúan con el complejo principal de histocompatibilidad *(MHC)* II y sus ligandos peptídicos y coestimuladores/inhibitorios en las células dendríticas (DC). El inicio de una respuesta del linfocito T CD8 es similar, pero el CD8 y el receptor del linfocito T *(TCR)* interaccionan con el MHC I y el péptido que alberga. (B) Activación de un linfocito B, de una DC o de un macrófago por un linfocito T CD4 cooperador. La interacción CD40L-CD40 activa la APC. (C) La unión del linfocito T CD8 a la célula diana crea una sinapsis inmunitaria en la que se secretan la perforina y las granzimas. Las interacciones entre el receptor de superficie celular y el ligando y las de las citocinas están indicadas con la dirección de su acción. *Ag,* antígeno; *CTLA4,* linfocito T citotóxico *A4; ICAM-1,* molécula de adhesión intercelular 1; *LFA-1,* antígeno asociado a la función del leucocito 1; *TH*, T cooperador *(helper)*. (De Rosenthal, K.S., Tan, M., 2010. *Rapid Reviews in Microbiology and Immunology,* third ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

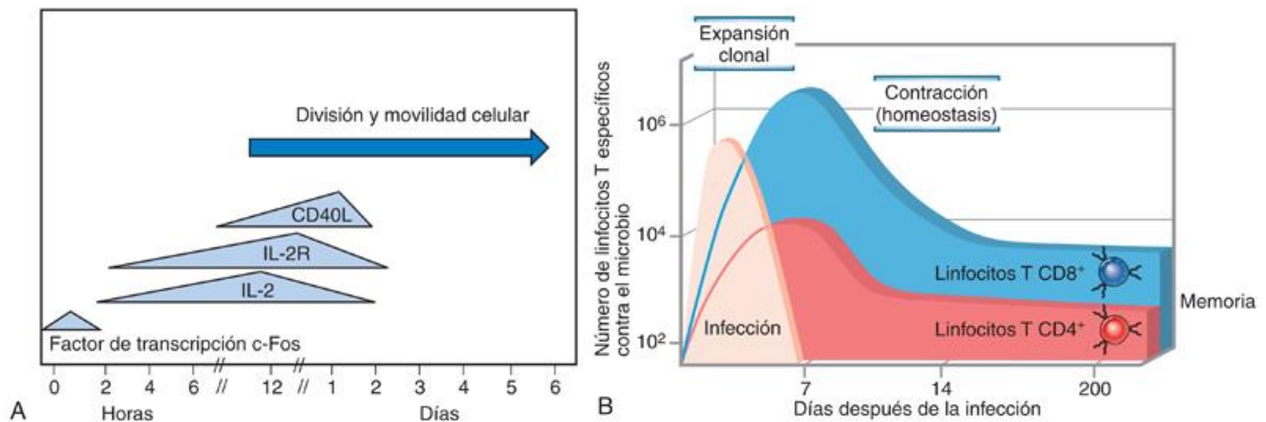


FIG. 9.9 Progresión de la activación y respuesta del linfocito T virgen. (A) La interacción con el antígeno y los correceptores de la célula presentadora de antígeno (APC) activa la expresión de nuevos factores de transcripción *(c-Fos),* de la interleucina *(IL)* 2 y del IL-2R para promover el crecimiento y del CD40L para activar la APC. (B) La cifra de linfocitos T CD4 o CD8 aumenta con rapidez en respuesta a la infección, después de lo cual los linfocitos T efectores activados sufrirán apoptosis, dejando linfocitos T de memoria. La activación subsiguiente de las respuestas de los linfocitos T de memoria es más rápida. (B, Modificada de Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., et al., 2015. *Cellular and Molecular Immunology,* eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

La activación parcial de un linfocito T CD4 se produce cuando el TCR interactúa con el complejo péptido:MHC sin coestimulación del CD28 y causa **anergia** (falta de respuesta) o la muerte apoptósica (suicido celular). Este es también un mecanismo para: 1) eliminar linfocitos T autorreactivos en el timo, y 2) promover el desarrollo de **tolerancia** a proteínas propias.

Los linfocitos T CD4 activados y en crecimiento expresan diferentes proteínas de adhesión y nuevos receptores para quimiocinas, salen del ganglio linfático y entran en la sangre o se desplazan a las zonas de linfocitos B de los ganglios linfáticos y del bazo. Muchos de los linfocitos T activados viajan en ciclos a través de la piel y del epitelio mucoso. Las APC que presentan antígenos que reconoce el TCR inician interacciones estrechas entre el linfocito T que permiten a las moléculas CD28 del linfocito T unirse a las moléculas B7 de las APC. Estas interacciones estimulan entonces la expresión de CD40L en el linfocito T, que interacciona con la molécula CD40 en la APC, lo que da lugar a una activación mutua del linfocito T y de la APC (fig. 9.8B). Esta interacción y las citocinas producidas por el linfocito T activarán y determinarán la función de los macrófagos y las DC y qué inmunoglobulina producirá el linfocito B.

Funciones del linfocito T CD4 cooperador

Los linfocitos T CD4 promueven la expansión de la respuesta inmunitaria con citocinas promotoras del crecimiento celular y definen la naturaleza de la respuesta inmunitaria con otras citocinas. Los diferentes tipos de linfocitos T cooperadores se definen por factores de transcripción característicos y las citocinas que producen y, por tanto, por las respuestas que inducen (fig. 9.10 y cuadro 9.4; v. también tabla 9.1).

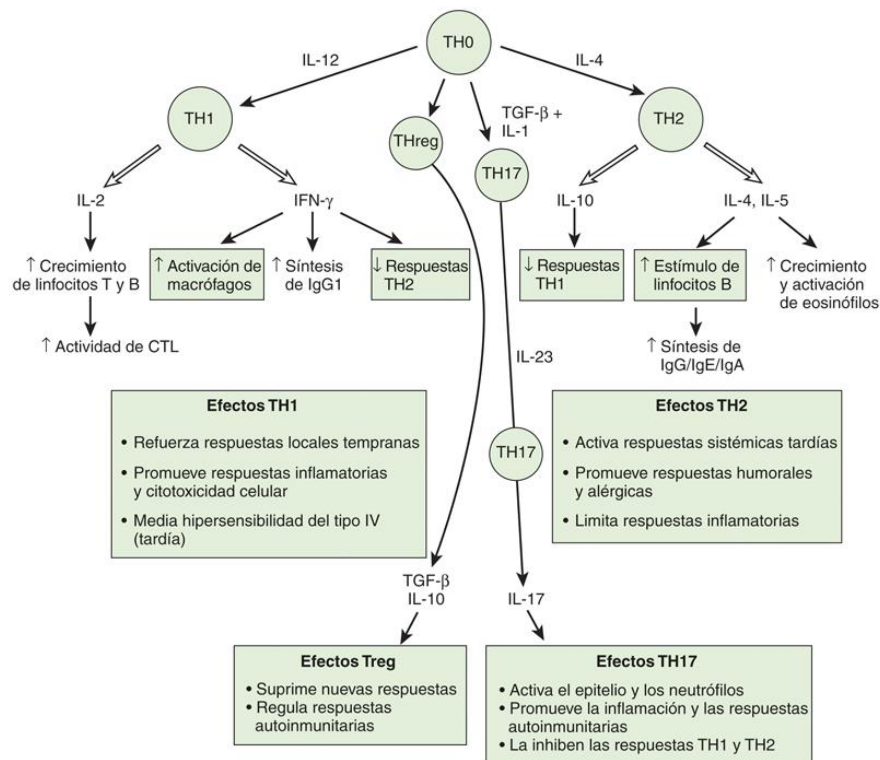


FIG. 9.10 Las respuestas del linfocito T están determinadas por citocinas. Las células dendríticas inician y determinan el tipo de respuestas de linfocitos T CD4 mediante las citocinas que producen. De manera análoga, los linfocitos T usan otras citocinas para decir a otras células qué hacer. Se indican las citocinas que definen la respuesta. ↑, aumento; ↓, reducción; *CTL,* linfocito T citotóxico; *IFN-γ,* interferón γ; *IgG/IgE/IgA,* inmunoglobulina G/E/A; *IL,* interleucina; *TGF-β,* factor de crecimiento transformador β; *TH,* (linfocito) T cooperador; *Treg,* linfocitos T reguladores. (De Rosenthal, K.S., Tan, M., 2010. *Rapid Reviews in Microbiology and Immunology,* third ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Cuadro 9.4 Respuestas T cooperadoras y sus citocinas

Los linfocitos TH activados expresan CD40L para activar los linfocitos B, los macrófagos y las DC.
Los linfocitos TH producen citocinas estimuladoras del crecimiento y definidoras de la respuesta.
Citocinas estimuladoras del crecimiento: GM-CSF, IL-3.
TH1: requiere inducción con IL-12, factor de transcripción T-bet.

IFN-γ: activa los linfocitos T CD8 y los macrófagos M1 (inflamatorios); promueve la producción por el linfocito B de IgG; inhibe TH2.
IL-2: promueve el crecimiento de linfocitos T, B y NK.
TNF-α y TNF-β: promueven la inflamación y la citotoxicidad.

TH2: inducido por IL-4, factor de transcripción GATA-3.

IL-4: factor de crecimiento del linfocito T, estimula cambio de clase de inmunoglobulina (IgG, IgE), activación de mastocitos, macrófago M2 (alternativa).
IL-5: factor de crecimiento del linfocito B y del eosinófilo, estimula cambio de clase de inmunoglobulina (IgG, IgA).
IL-10: factor de crecimiento del linfocito B e inhibidor de respuestas TH1 e inflamatorias.

TH17: inducido por TGF-β + IL-6; linfocitos T de memoria por IL-23, factor de transcripción ROR-γt.

IL-17: activa neutrófilos, monocitos.
IL-22: estimula el epitelio para que crezca y produzca péptidos antimicrobianos.

Tfh: influido por citocinas TH1 o TH2.

IL-21: desarrollo del centro germinal, desarrollo de célula plasmática y linfocito B de memoria.
IFN-γ o *IL-4:* véase la mención anterior.

Treg: requiere IL-2, factor de transcripción Foxp3.

TGF-β: inhibe la activación de linfocitos T vírgenes y de otros tipos, inhibe la inflamación.
IL-10: véase la mención anterior.

DC, células dendríticas; *GM-CSF,* factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; *IFN,* interferón; *Ig,* inmunoglobulina; *IL,* interleucina; *Tfh,* linfocito T cooperador folicular; *TGF,* factor de crecimiento transformador; *TH,* T cooperador; *TNF,* factor de necrosis tumoral; *Treg,* linfocito T regulador.

Los **linfocitos TH0** no forman parte de la respuesta específica y su activación inicia una respuesta genérica mediante la producción de citocinas que promueven el crecimiento del linfocito y activan a las DC, incluidos la IL-2, el interferón (IFN) γ y la IL-4. La **IL-2** promueve el crecimiento de los linfocitos T y B y de las células linfoides innatas (incluidos los linfocitos NK) para expandir la respuesta inmunitaria.

Las respuestas antibacterianas y antimicóticas iniciales están mediadas por los linfocitos **TH17.** Se trata de linfocitos T cooperadores CD4 estimulados por la IL-6 más el factor de crecimiento transformador (TGF) β o, para los linfocitos T de memoria, la IL-23. La IL-23 pertenece a la familia de citocinas de la IL-12. La IL-23 y la IL-12 tienen una subunidad p40, pero la IL-12 tiene una subunidad p35, mientras que la IL-23 tiene una subunidad p19. Los linfocitos TH17 expresan el factor de transcripción RORγt y producen citocinas (p. ej., **IL-17, IL-22,** IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF] α) y quimiocinas proinflamatorias, que activan las células epiteliales y los neutrófilos y promueven las respuestas inflamatorias. Las respuestas TH17 proporcionan protección en los lugares con privilegio inmunitario como el ojo, donde hay abundante TGF-β. Las respuestas TH17 se asocian con el crecimiento de queratinocitos en la psoriasis y con enfermedades inflamatorias autoinmunitarias celulares como la artritis reumatoide.

La **respuesta TH1** activa las respuestas celular y de anticuerpos (animación 6). La activación de las respuestas **TH1** exige **IL-12** producida por las DC y los macrófagos. Los linfocitos TH1 se caracterizan por la expresión del factor de transcripción T-bet y la secreción de **IL-2, IFN-γ** y **TNF-β (linfotoxina).** El **IFN-γ,** denominado también **factor activador del macrófago,** refuerza las respuestas TH1 al favorecer la producción de más IL-12 por los macrófagos y las DC, lo que crea un ciclo automantenido. EL IFN-γ también promueve la producción de IgG e inhibe las respuestas TH2. El **TNF-β** puede activar a los neutrófilos. Los linfocitos TH1 se inhiben por la IL-4 y la IL-10, que producen los linfocitos TH2. Los linfocitos TH1 activados expresan el ligando **FasL,** que puede interactuar con la proteína **Fas** situada en las células diana para promover la apoptosis (muerte) de la célula diana, y la del **receptor para quimiocinas CCR5** que promueve la relocalización en las zonas de infección. El virus de la inmunodeficiencia humana utiliza el receptor para quimiocinas CCR5 como correceptor con el CD4 para iniciar la infección de un sujeto.

Las respuestas TH1 amplifican las reacciones inflamatorias locales y las reacciones de hipersensibilidad retardada al activar los macrófagos, los linfocitos NK y los linfocitos T CD8 citotóxicos, y expandir la respuesta inmunitaria al estimular el crecimiento de los linfocitos B y T con la IL-2. Estas respuestas son importantes para eliminar las infecciones intracelulares (p. ej., virus, bacterias, parásitos), por hongos y para las respuestas antitumorales; también se asocian a enfermedades inflamatorias autoinmunitarias celulares (p. ej., esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn).

La **respuesta TH2** es la respuesta por defecto del linfocito T cooperador. Se produce más tarde en respuesta a la infección y actúan a nivel sistémico mediante respuestas mediadas por anticuerpos. La respuesta TH2 promueve la producción de anticuerpos contra detritus antigénicos presentados en el MHC II en el sistema linfático, lo que tiene lugar sin la presencia de la señal de la IL-12/IFN-γ de las respuestas innatas. Los linfocitos TH2 expresan el factor de transcripción GATA-3 y liberan las citocinas **IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13** que promueven las respuestas humorales (sistémicas). Estas citocinas estimulan al linfocito B para que produzca recombinaciones dentro del gen de las inmunoglobulinas para cambiar de la producción de IgM e IgD a la de tipos y subtipos específicos de IgG, IgE o IgA. Las respuestas TH2 se asocian a la producción de IgE y la activación de los mastocitos, que son útiles en las respuestas contra los helmintos pero que median la alergia. Las respuestas TH2 pueden exacerbar una infección intracelular (p. ej., *Mycobacterium leprae, Leishmania*) por una disminución prematura de las respuestas TH1 protectoras. El IFN-γ inhibe el desarrollo del linfocito TH2.

Los **linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh)** residen en los folículos del ganglio linfático, que son las zonas de linfocitos B del ganglio linfático. Transmiten las respuestas de citocinas, ya sean TH1 o TH2, a los linfocitos B para promover la producción del anticuerpo adecuado. También promueven el desarrollo de los centros germinales, que son focos de producción de linfocitos de memoria específicos, células plasmáticas y anticuerpos.

Los **linfocitos T reguladores incluyen los linfocitos Treg y Tr1,** que son linfocitos supresores específicos de antígeno. Los **linfocitos Treg** se producen en el timo y expresan el factor de transcripción FoxP3 y el receptor de IL2 **CD25**. Los **linfocitos Tr1** son linfocitos reguladores cuya síntesis tiene lugar mediada por citocinas supresoras que se sintetizan en algunos tejidos. Estas células impiden el desarrollo de respuestas autoinmunitarias y excesivas al producir **TGF-β** e **IL-10,** ayudan a mantener las respuestas de los linfocitos T controladas y promueven el desarrollo de linfocitos de memoria. Los linfocitos T reguladores son especialmente importantes en la regulación de las respuestas frente a la flora normal de la piel y el tubo digestivo. Los linfocitos Tr1 pueden derivar de linfocitos Th17 en los tejidos y revertirse a su linfocito de origen para reforzar la respuesta inmunitaria necesaria. Se han descrito otras respuestas TH (p. ej., TH9 y TH22), y sus nombres se refieren a la principal citocina que producen o a las funciones que la citocina promueve.

Linfocitos T CD8

Los **linfocitos T CD8** incluyen los linfocitos T citotóxicos (**CTL**, *cytotoxic T cells*), pero también pueden producir citocinas e influyen en las respuestas inmunitarias. Los CTL forman parte de la respuesta TH1 y son importantes para eliminar células infectadas por virus y células tumorales. Ejercen su citólisis al liberar proteínas que convencen a la célula diana para que sufra apoptosis.

La respuesta CTL se inicia en el ganglio linfático, cuando los linfocitos T CD8 vírgenes son activados por las DC presentadoras de antígeno y por citocinas producidas por los linfocitos T CD4 TH1, incluidos la IL-2 y el IFN-γ. La DC puede haber adquirido el antígeno como resultado de una infección vírica o de una presentación cruzada de antígenos de células, virus o proteínas interiorizados. Los linfocitos T CD8 activados se dividen y diferencian en CTL maduros que se diseminan por toda la sangre. Durante la exposición a un virus, el número de CTL específicos aumentará hasta 100.000 veces. Cuando los CTL activados encuentran una célula diana, se unen fuertemente a través de interacciones del TCR con proteínas del MHC clase I portadoras del antígeno y moléculas de adhesión en ambas células (similar al cierre de una cremallera) (v. fig. 9.8C). Los **gránulos** que contienen moléculas tóxicas, **granzimas (esterasas)** y una proteína formadora de poros **(perforina)** se mueven hacia la zona de la interacción y liberan su contenido en el hueco **(sinapsis inmunitaria)** formado entre el linfocito T y la célula diana. La **perforina** genera agujeros en la membrana celular diana, que permiten la entrada del contenido e inducen la **apoptosis (muerte celular programada)** en la célula diana. Los linfocitos T CD8 también pueden iniciar la apoptosis en las células diana a través de la interacción del **FasL situado en el linfocito T con la proteína Fas situada en la superficie de la célula diana.** El FasL es un miembro de la familia de proteínas del TNF y el Fas es un miembro de la familia de proteínas del receptor para el TNF. La apoptosis se caracteriza por la degradación del ácido desoxirribonucleico (ADN) de la célula diana en fragmentos separados de unos 200 pares de bases y la rotura de las membranas internas. Las células se encogen en cuerpos apoptósicos, que son fagocitados fácilmente por los macrófagos y las DC. La apoptosis es un método limpio de muerte celular y puede promover la tolerancia, mientras que la necrosis lanza señales al neutrófilo y provoca mayor lesión tisular. Los linfocitos T CD4 TH1 y los linfocitos NK también expresan el FasL y pueden iniciar la apoptosis en las células diana.

Los linfocitos T supresores proporcionan una regulación específica del antígeno de los linfocitos T cooperadores por medio de citocinas inhibidoras y otros medios. A semejanza de los CTL, los linfocitos T supresores interactúan con las moléculas del MHC clase I.

Linfocitos T innatos

Los linfocitos **NKT** son como un híbrido entre los linfocitos NK y los linfocitos T. Expresan marcadores del linfocito NK, como NK1.1 (un receptor NK inmunoglobulínico) y un TCR α/β. Al contrario que otros linfocitos T, el repertorio de TCR es muy limitado. Pueden expresar CD4, pero la mayoría carece de moléculas CD4 y CD8 ($CD4^-CD8^-$). El TCR de la mayoría de los linfocitos NKT reacciona con moléculas CD1, que presentan glucolípidos y glucopéptidos microbianos y del huésped. Cuando se activan, los linfocitos NKT liberan grandes cantidades de IL-4 e IFN-γ. Los linfocitos NKT ayudan en las respuestas iniciales a la infección y son muy importantes para la defensa contra infecciones micobacterianas.

Los linfocitos **MAIT** expresan un TCR αβ invariante que reconoce el receptor MR1 de los derivados de la vitamina B producidos por la mayoría de las bacterias. Están presentes en los pulmones, el hígado, las articulaciones, la sangre y los tejidos mucosos. Al activarse, estos linfocitos MAIT producen TNF-α, IFN-γ e IL-17 para aumentar la acción de los neutrófilos y los macrófagos. También producen perforina y granzima para la citotoxicidad directa contra las bacterias y otras células.

Los **linfocitos T γβ** constituyen al menos el 35% de los linfocitos T en el tracto gastrointestinal. Estas células expresan el TCR γδ invariante en lugar de uno de los numerosos TCR αβ. Los linfocitos T γδ se activan por moléculas pequeñas, incluidas moléculas de estrés celular, de una amplia gama de bacterias, parásitos e incluso células humanas sometidas a estrés, como alquilaminas, bifosfonatos y fosfoantígenos orgánicos, como hidroxi-metil-butil-pirofosfato, que es un metabolito microbiano de la vía de los isoprenoides. Los linfocitos T γδ pueden producir distintas citocinas o incluso respuestas citotóxicas, dependiendo del tipo de estímulo. Estas células responden con rapidez a las infecciones y producen citocinas, como IL-17, IFN-γ y TNF-α, y quimiocinas. Los linfocitos T γδ también pueden promover las funciones reguladoras para mantener el *statu quo* en el intestino.

Linfocitos B e inmunidad humoral

En la respuesta inmunitaria humoral, el componente molecular primario es el anticuerpo, producido por los linfocitos B y las células plasmáticas. Los anticuerpos protegen ante una nueva exposición a un microorganismo infeccioso, bloquean la propagación del microorganismo en la sangre, neutralizan los factores de virulencia y facilitan la eliminación del microorganismo infeccioso. Para conseguir estas tareas debe disponerse de un repertorio increíblemente grande de moléculas de anticuerpo que reconozcan el enorme número de microorganismos infecciosos y moléculas que desafían nuestro cuerpo. Además de la interacción específica con estructuras extrañas, las moléculas de anticuerpo también deben interaccionar con sistemas y células del huésped (p. ej., complemento, macrófagos) para promover la eliminación del antígeno y la activación de las consiguientes respuestas inmunitarias (cuadro 9.5). Las moléculas de anticuerpo también sirven de receptores de superficie celular que estimulan las factorías apropiadas de anticuerpos para que crezcan y produzcan más anticuerpos en respuesta a la exposición antigénica.

Cuadro 9.5 Acciones antimicrobianas de los anticuerpos

- Son opsoninas: promueven la ingestión y acción lítica de las células fagocíticas IgG.
- Neutralizan: bloquean la unión de bacterias, toxinas y virus.
- Aglutinan bacterias: ayudan a su eliminación.
- Inmovilizan a los microorganismos móviles.
- Se combinan con antígenos en la superficie microbiana y activan la cascada del complemento, lo que induce una respuesta inflamatoria y lleva fagocitos frescos y anticuerpos séricos a la zona.
- Se combinan con antígenos en la superficie microbiana, activan la cascada del complemento y anclan el complejo de ataque de la membrana.

Ig, inmunoglobulina.

Linfocitos B

La mayoría de los linfocitos B se originan y maduran en la médula ósea. Mediante su interacción con los linfocitos T, estas células pueden producir cualquier clase de inmunoglobulina, así como madurar a células de memoria o células plasmáticas. Los **linfocitos B-1** son un tipo de linfocito B más primitivo, derivado del hígado fetal, que produce continuamente anticuerpos naturales (IgM o IgA de baja afinidad) contra polisacáridos bacterianos, grupos sanguíneos ABO e incluso autoantígenos sin ayuda de los linfocitos T. Estos linfocitos son estimulados por patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos para dividirse y producir más anticuerpos. Los **linfocitos B de la zona marginal** producen IgM y se encuentran en el bazo. Los linfocitos B-1 y los linfocitos B de la zona marginal tienen una importancia especial por su capacidad de generar anticuerpos contra los polisacáridos capsulares bacterianos y fúngicos.

Tipos y estructuras de las inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas están compuestas por al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, que son un dímero de dímeros. Se subdividen en clases y subclases en función de la estructura y distinción del antígeno de sus cadenas pesadas. La IgG, la IgM y la IgA son las principales formas de anticuerpos, mientras que la IgD y la IgE suponen menos del 1% de todas las inmunoglobulinas. Las clases IgA e IgG de inmunoglobulinas se dividen a su vez en subclases en función de diferencias en la porción Fc. Hay cuatro subclases de IgG, designadas IgG1 a IgG4, y dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2) (fig. 9.11).

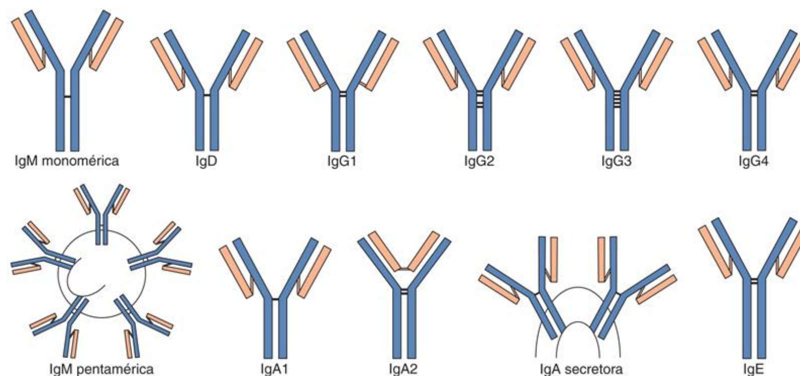


FIG. 9.11 Comparación de las estructuras de las clases y subclases de inmunoglobulinas *(Ig)* en los seres humanos. La IgA y la IgM se mantienen juntas en multímeros mediante la cadena J. La IgA puede adquirir el componente secretorio para atravesar las células epiteliales.

Las moléculas de anticuerpo son moléculas en forma de Y con dos regiones estructurales importantes que median las dos principales funciones de la molécula (tabla 9.2; v. también fig. 9.11). La **región variable o lugar de combinación con el antígeno** debe ser capaz de identificar e interactuar de forma específica con un epítopo situado en un antígeno. Cada persona produce un gran número de diferentes moléculas de anticuerpo, cada una con una región variable diferente, para reconocer el número aparentemente infinito de diversos antígenos que hay en la naturaleza. La **porción Fc** (tallo del anticuerpo Y) interacciona con los sistemas del huésped y las células para promover la eliminación del antígeno y la activación de las consiguientes respuestas inmunitarias. La porción Fc es responsable de la fijación del complemento y de la unión de la molécula a los receptores para las inmunoglobulinas **(FcR)** de la superficie celular situados en los macrófagos, los linfocitos NK, los linfocitos T y otras células. Para la IgG y la IgA, la porción Fc interacciona con otras proteínas para promover la transferencia a través de la placenta y la mucosa, respectivamente (tabla 9.3). Además, cada uno de los diferentes tipos de anticuerpo puede sintetizarse con una **porción transmembrana** con el fin de convertirse en un receptor del antígeno de la superficie del linfocito B.

Tabla 9.2

Propiedades y funciones de las inmunoglobulinas

Propiedades y funciones	**IgM**	**IgD**	**IgG**	**IgE**	**IgA**
Gen de la cadena pesada	μ	δ	γ	ε	A
Subclases	—	—	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$		α_1, α_2
Peso molecular (kDa)	900	185	154	190	160
Ig sérica	5-10	<1	75-85	<1	5-15
Semivida (días)	5	2-3	23	2-3	6
Necesidad de linfocito T	Independiente	Independiente	Dependiente	Dependiente	Dependiente
Tiempo/memoria	Temprana, primaria	Temprana, primaria	Tardía, memoria	Tardía, memoria	Tardía, memoria
Receptor del linfocito B	++	++	++	++	++
Unión al complemento	++	–	++	–	–
Opsonización	[a]	–	++	–	–
CCDA	++	–	++	–	–
Atraviesa la placenta	–	–	++	–	–
Protege la mucosa	+	–	+[b]	–	+++
Activa el mastocito	–	–	–	+++	–

CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; *Ig,* inmunoglobulina; *kDa,* kilodalton.

[a] Opsoniza mediante la fijación del complemento.

[b] Transportada por receptor neonatal para Fc.

Tabla 9.3

Interacciones del Fc con componentes inmunitarios

Componente inmunitario	**Interacción**	**Función**
Receptor para el Fc	Macrófagos	Opsonización
	Neutrófilos polimorfonucleares	Opsonización
	Linfocitos T	Regulación del punto de control
	Linfocitos citolíticos naturales (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos)	Destrucción
	Mastocitos para IgE	Reacciones alérgicas, antiparasitarias
	Receptor neonatal para IgG	Transporte a través de membranas capilares
Complemento	Sistema del complemento	Opsonización, muerte (especialmente de bacterias), activación de inflamación

table-entry

Ig, inmunoglobulina.

La IgG y la IgA tienen una **región bisagra** flexible, rica en prolina, que tiende a ser escindida por enzimas proteolíticas. La digestión de las moléculas de IgG con **papaína** da lugar a dos fragmentos **Fab** y un fragmento **Fc** (fig. 9.12). Cada fragmento Fab tiene una zona de unión al antígeno. La **pepsina** escinde la molécula y produce un fragmento **F(ab′)$_2$** con dos lugares de unión al antígeno y un fragmento **pFc′**.

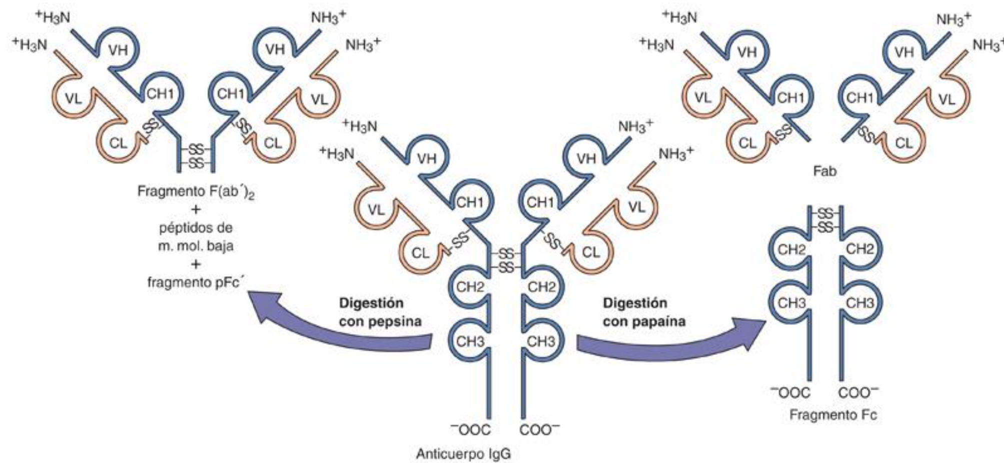


FIG. 9.12 Digestión proteolítica de la inmunoglobulina *(Ig)* G. El tratamiento con pepsina produce un fragmento dimérico $F(ab')_2$. El tratamiento con papaína produce fragmentos Fab monovalentes y un fragmento Fc. Los fragmentos $F(ab')_2$ y Fab se unen al antígeno pero carecen de una región Fc funcional. La cadena pesada se muestra en azul; la cadena ligera en naranja. *m. mol.*, masa molecular.

Los diferentes tipos y partes de la inmunoglobulina pueden distinguirse también usando anticuerpos dirigidos contra diferentes porciones de la molécula. Los **isotipos (IgM, IgD, IgG, IgA e IgE)** se determinan con anticuerpos dirigidos contra la porción Fc de la molécula (*iso-* significa «igual»). Las diferencias **alotípicas** se producen en moléculas de anticuerpo con el mismo isotipo pero que contienen secuencias de proteína que difieren entre una persona y otra (además de la región que se une al antígeno). El **idiotipo** se refiere a la secuencia de proteínas en la región variable que comprende el gran número de regiones que se unen al antígeno.

A nivel molecular, cada molécula de anticuerpo está formada por cadenas pesadas y ligeras codificadas por genes distintos. La unidad básica de la inmunoglobulina consiste en **dos cadenas pesadas (H, *heavy*)** y dos ligeras **(L, *light*).** La IgM y la IgA son multímeros de esta estructura básica. Las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas se unen entre sí mediante **enlaces disulfuro intercatenarios.** Hay dos tipos de cadenas ligeras (κ y λ) en las cinco clases de inmunoglobulinas, aunque solo hay un tipo en una molécula individual. Hay **cinco tipos de cadenas pesadas,** una para cada isotipo de anticuerpo **(IgM, μ; IgG, γ; IgD, δ; IgA, α; e IgE, ε).** Los **enlaces disulfuro intracatenarios** definen dominios moleculares dentro de cada cadena. Las cadenas ligeras tienen un dominio variable y uno constante. Las cadenas pesadas tienen un dominio variable y tres (IgG, IgA) o cuatro (IgM, IgE) constantes (v. fig. 9.12). La cadena pesada de las diferentes moléculas de anticuerpo también puede sintetizarse con una región transmembrana que convierte el anticuerpo en un receptor de superficie específico contra el antígeno para el linfocito B.

Inmunoglobulina D

La IgD tiene una masa molecular de 185 kDa y supone el 0,25% de las inmunoglobulinas séricas. La IgD existe sobre todo como IgD de membrana, que sirve junto con la IgM de receptor para el antígeno en los primeros estadios del linfocito B para ayudar a iniciar las respuestas de anticuerpo mediante la activación del crecimiento del linfocito B. La IgD y la IgM son los únicos isotipos que pueden expresarse juntos en la misma célula.

Inmunoglobulina M

La IgM es el primer anticuerpo producido en respuesta a la exposición antigénica y puede producirse con independencia de la ayuda del linfocito T. La IgM monomérica se encuentra junto con la IgD en la superficie del linfocito B, donde actúa como receptor para el antígeno. La IgM supone el 5-10% de todas las inmunoglobulinas en los adultos y tiene una semivida de 5 días. Es una molécula pentamérica con cinco unidades de inmunoglobulina unidas por la cadena J, con una masa molecular total de 900 kDa. En teoría, esta inmunoglobulina tiene 10 lugares de unión al antígeno. La IgM es la inmunoglobulina más eficiente para fijar (unir) el complemento. Un solo pentámero de IgM puede activar la vía clásica del complemento. Como la IgM es relativamente grande, permanece en la sangre y pasa difícilmente de la sangre a los tejidos. La IgM es particularmente importante para la inmunidad contra antígenos polisacáridos situados en el exterior de los microorganismos patógenos. También promueve la fagocitosis y la bacteriólisis al activar el complemento a través de su porción Fc. La IgM también es un componente importante de los factores reumatoides (autoanticuerpos).

Inmunoglobulina G

La IgG supone alrededor del 85% de las inmunoglobulinas en los adultos. Tiene una masa molecular de 154 kDa en función de sus dos cadenas L de 22.000 Da cada una y sus dos cadenas H de 55.000 Da cada una. Las cuatro subclases de IgG difieren en su estructura (v. fig. 9.11), concentración relativa y función. La producción de IgG requiere la ayuda del linfocito T. La IgG, como una clase de molécula de anticuerpo, tiene la semivida más larga (23 días) de las cinco clases de inmunoglobulinas, se une al receptor neonatal para el Fc y es transportada a través de la placenta y otras membranas, y es el principal anticuerpo en la **respuesta anamnésica (de recuerdo).** La IgG muestra una alta avidez (capacidad de unión) por los antígenos, fija el complemento, estimula la quimiotaxis y actúa como opsonina para facilitar la fagocitosis.

Inmunoglobulina A

La IgA supone entre el 5 y el 15% de las inmunoglobulinas séricas y tiene una semivida de 6 días. Tiene una masa molecular de 160 kDa. Puede existir en forma de monómeros, dímeros, trímeros y multímeros combinados por la cadena J (como la IgM). Además de la IgA sérica, las células epiteliales de las mucosas liberan una **IgA secretora**. La producción de IgA requiere la ayuda especializada del linfocito T y un estímulo de la mucosa. La cadena J de la IgA se une al **receptor para poli-Ig** situado en las células epiteliales para el transporte a través de la célula. El receptor para poli-Ig permanece unido a la IgA y este se escinde para convertirse en el **componente secretorio** cuando se secreta la IgA secretora desde la célula. Un adulto secreta alrededor de 2 g de IgA al día. La IgA secretora aparece en el calostro, las secreciones intestinales y respiratorias, la saliva, las lágrimas, las heces y otras secreciones. La deficiencia de IgA es relativamente frecuente (0,1-1% de la población) y estas personas tienen una mayor incidencia de infecciones respiratorias.

Inmunoglobulina E

La IgE supone menos del 1% de todas las inmunoglobulinas y tiene una semivida de aproximadamente 2,5 días. La mayor parte de la IgE está unida a receptores para el Fc situados en los **mastocitos,** sobre los cuales sirve de receptor para activar la célula ante alérgenos y antígenos de parásitos. Cuando se une suficiente antígeno a la IgE situada en el mastocito, este libera histamina, prostaglandinas, factor activador de las plaquetas y citocinas. La IgE es importante en la protección contra la infección por parásitos y es responsable de la **hipersensibilidad anafiláctica** (tipo 1) (reacciones alérgicas rápidas).

Inmunogenética

La respuesta de anticuerpos puede reconocer más de 10^8 estructuras antigénicas, y es capaz a su vez de dirigir su respuesta de manera específica ante un antígeno determinado. Los mecanismos para generar este repertorio de anticuerpos y las diferentes subclases de inmunoglobulinas están ligados a acontecimientos génicos aleatorios que acompañan el desarrollo (diferenciación) del linfocito B (fig. 9.13).

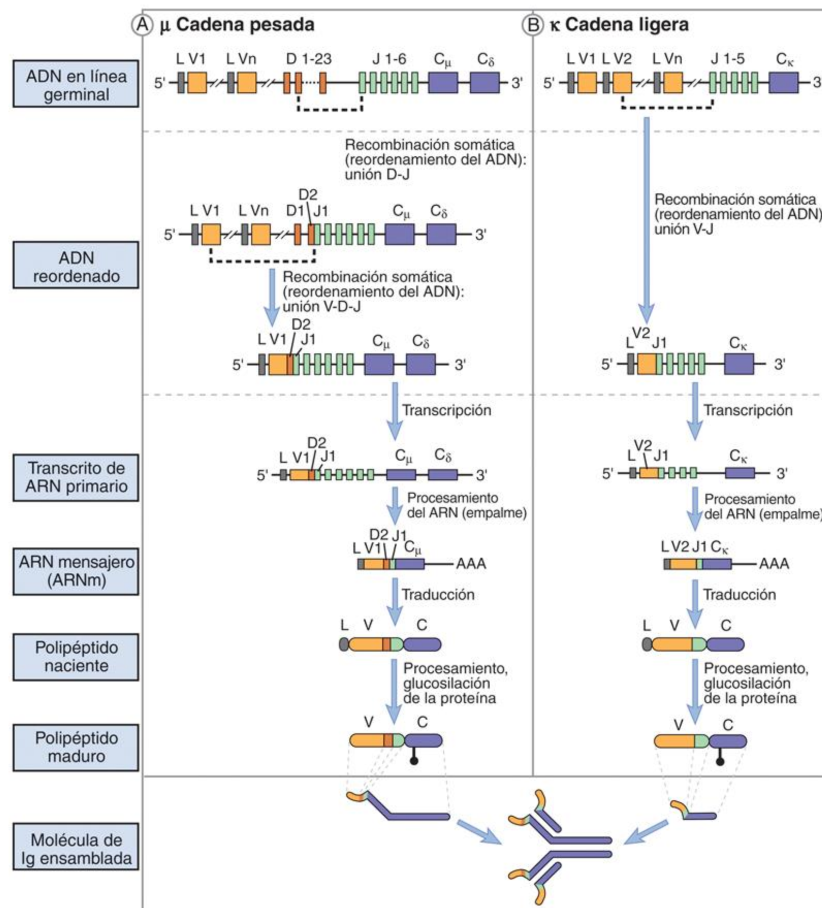


FIG. 9.13 El reordenamiento del gen de inmunoglobulina *(Ig)* para producir IgM e IgD (A) secuencias de cadena pesada y (B) secuencias de cadena ligera. El gen de inmunoglobulina en línea germinal contiene múltiples genes V, D y J que se recombinan y eliminan las secuencias intermedias y yuxtaponen las secuencias de la nueva región variable a las secuencias de las cadenas pesadas μ-δ durante el desarrollo del linfocito B en la médula ósea. Esto produce un ARN mensajero (ARNm) que puede procesarse en ARNm para la IgM o la IgD. La síntesis proteica y el ensamblaje de las subsiguientes proteínas de las cadenas pesada y ligera producen las inmunoglobulinas.

La producción del gen del anticuerpo en el prelinfocito B se produce en la médula ósea. Los cromosomas humanos 2, 22 y 14 contienen los genes de las inmunoglobulinas para las cadenas κ, λ y H, respectivamente. La recombinación genética a nivel del ADN y el procesamiento postranscripcional a nivel del ácido ribonucleico (ARN) ensamblan el gen de la inmunoglobulina y producen el ARN mensajero (ARNm) funcional (v. fig. 9.13). Las formas en la **línea germinal** de estos genes constan de grupos diferentes y separados de bloques de construcción génica para las cadenas ligeras **(segmentos génicos V y J)** y pesadas **(segmentos génicos V, D y J)**, que se recombinan genéticamente para producir las regiones variables de las inmunoglobulinas. Estas regiones variables se conectan entonces con los segmentos génicos de la región constante C. Para la cadena ligera κ hay alrededor de 35 segmentos génicos V, 5 segmentos génicos J y solo 1 segmento génico C. Para el gen λ hay aproximadamente 30 segmentos V y uno J, pero 4 segmentos génicos C. Para la cadena pesada, hay alrededor de 45 genes V, 23 genes D y 6 genes (cadena pesada) J con 9 genes C (uno para cada clase y subclase de anticuerpo **[μ; δ; γ_3, γ_1, γ_2, y γ_4; ε; α_1 y α_2]**). Además, los segmentos génicos para los péptidos transmembranarios pueden unirse a los genes de la cadena pesada con el fin de permitir que la molécula de anticuerpo se inserte en la membrana del linfocito B como un receptor para el antígeno de activación.

Cada segmento V, D y J está rodeado de secuencias de ADN que promueven la **recombinación direccional y la pérdida de las secuencias de ADN intermedias.** La enzima producida por cada **gen RAG** es crucial para la recombinación de estos segmentos. Los nucleótidos insertados de forma aleatoria en los lugares de unión conectan las dos cadenas, lo que puede aumentar la diversidad de las secuencias o inactivar el gen si se interrumpe el marco de lectura para el consiguiente ARNm. El segmento génico de cadena ligera se produce mediante la yuxtaposición de segmentos génicos V y J de κ o λ elegidos al azar, y la región variable del segmento de cadena pesada se produce por la yuxtaposición de un gen V, D y J.

El gen completo de cadena pesada se produce por la unión de las secuencias de la región variable (VDJ) a las secuencias μ, δ, γ, γ_1, γ_2, o γ_4, ε; o α_1 o α_2 del segmento génico de la región constante (C). Los prelinfocitos B y los linfocitos B coexpresan ARNm de IgM e IgD que contiene los segmentos génicos de la región variable conectados con las secuencias génicas contiguas C para μ y δ. El procesamiento del ARNm elimina μ o δ, como si fuera un intrón, para producir el ARNm de la inmunoglobulina final. El prelinfocito B expresa IgM citoplasmática, mientras que el linfocito B expresa IgM citoplasmática, IgM de superficie e IgD de superficie. La IgM y la IgD son la única pareja de isotipos que puede expresarse en la misma célula.

El **cambio de clase** (IgM a IgG, IgE o IgA) se produce en los linfocitos B maduros, en respuesta a diferentes citocinas sintetizadas por los linfocitos T cooperadores CD4 TH1 o TH2 (fig. 9.14). Cada uno de los segmentos génicos C, excepto δ, está precedido de una secuencia de ADN llamada **lugar de cambio**. Después de la señal adecuada de las citocinas, el cambio por delante de la secuencia μ se recombina con el cambio delante de las secuencias γ_3, γ_1, γ_2, o γ_4, ε, o α_1 o α_2, lo que crea un bucle de ADN que contiene el gen de la región constante interpuesto, que después se elimina. El procesamiento del transcrito de ARN da lugar al ARNm final para la proteína de cadena pesada de la inmunoglobulina. Por ejemplo, la producción de IgG1 provocaría la escisión del ADN que contiene los segmentos génicos C Cμ, Cδ y Cγ3 para unir la región variable al segmento génico $C\gamma_1$. **El cambio de clase cambia la función de la molécula de anticuerpo (región Fc) pero no cambia su especificidad (región variable).**

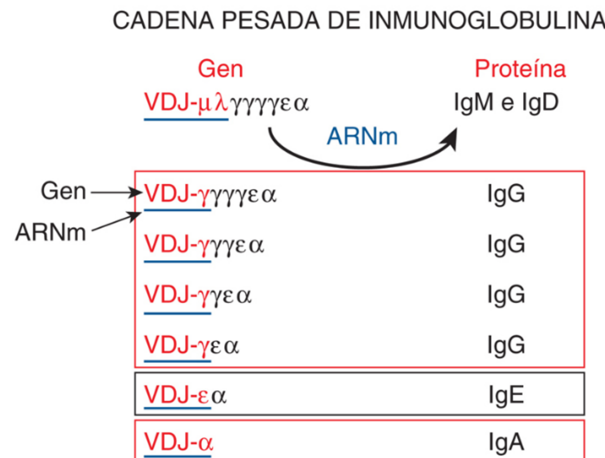


FIG. 9.14 Cambio de clase de inmunoglobulina. La ayuda del linfocito T induce la diferenciación de los linfocitos B y promueve la recombinación genética, la mutación somática y el cambio de clase de inmunoglobulina. Las regiones de cambio que están delante de los genes de la región constante (incluidas las subclases IgG e IgA) permiten la unión de la región VDJ preformada con otros genes de la región constante de la cadena pesada, eliminando los genes μ, δ y otros intermedios. Esto produce un gen de inmunoglobulina con la misma región VDJ (excepto por la mutación somática) y la especificidad deseada de antígeno, pero con diferentes funciones determinadas por el Fc.

Los últimos pasos en la diferenciación del linfocito B a linfocitos de memoria no cambian el gen del anticuerpo. Los **linfocitos de memoria** son linfocitos B reactivos contra el antígeno y de vida larga que expresan el marcador de superficie CD45RO. Estos linfocitos pueden activarse en respuesta al antígeno en fases posteriores para dividirse y producir entonces su anticuerpo específico. Las **células plasmáticas** son la última fase de diferenciación de los linfocitos B. Son células con un núcleo pequeño pero un citoplasma grande lleno de RE. Las células plasmáticas son fábricas de anticuerpos con una vida larga, pero finita.

Respuesta de anticuerpos

Los **antígenos independientes de T,** como la flagelina y el polisacárido capsular, tienen estructuras repetitivas que pueden entrecruzar un número suficiente de anticuerpos de superficie para estimular el crecimiento de los linfocitos B-1 específicos contra el antígeno y de linfocitos B productores de IgM e IgD mediante la unión de inmunoglobulinas de superficie. Los linfocitos B utilizan el anticuerpo unido a la membrana como receptor de antígeno para desencadenar la activación del linfocito B mediante sus receptores de transducción de señales asociados a inmunoglobulina, Ig-α (CD79a) e Ig-β (CD79b). El anticuerpo de superficie tiene la misma especificidad antigénica que el anticuerpo secretado de ese linfocito. Una cascada de proteína tirosina cinasas, fosfolipasa C y flujos de calcio activa la transcripción y el crecimiento celular para mediar la señal de activación. Otras moléculas de superficie, como el receptor CR2 (CD21) para el complemento (C3d), amplifican la señal de activación.

Los **anticuerpos dependientes de T** se generan con la ayuda proporcionada por los linfocitos T CD4 (fig. 9.15). El antígeno unido a la inmunoglobulina de superficie en el linfocito B se interioriza y se procesa en péptidos, tras lo que esos péptidos se presentan en moléculas MHC II a los linfocitos T CD4 con el TCR específico. Esto activa al linfocito T, que comienza a producir citocinas y expresar CD40L en su superficie. Este ligando se unirá al receptor CD40 en el linfocito B. La combinación de estas señales estimula la activación y el crecimiento del linfocito B (animación 8).

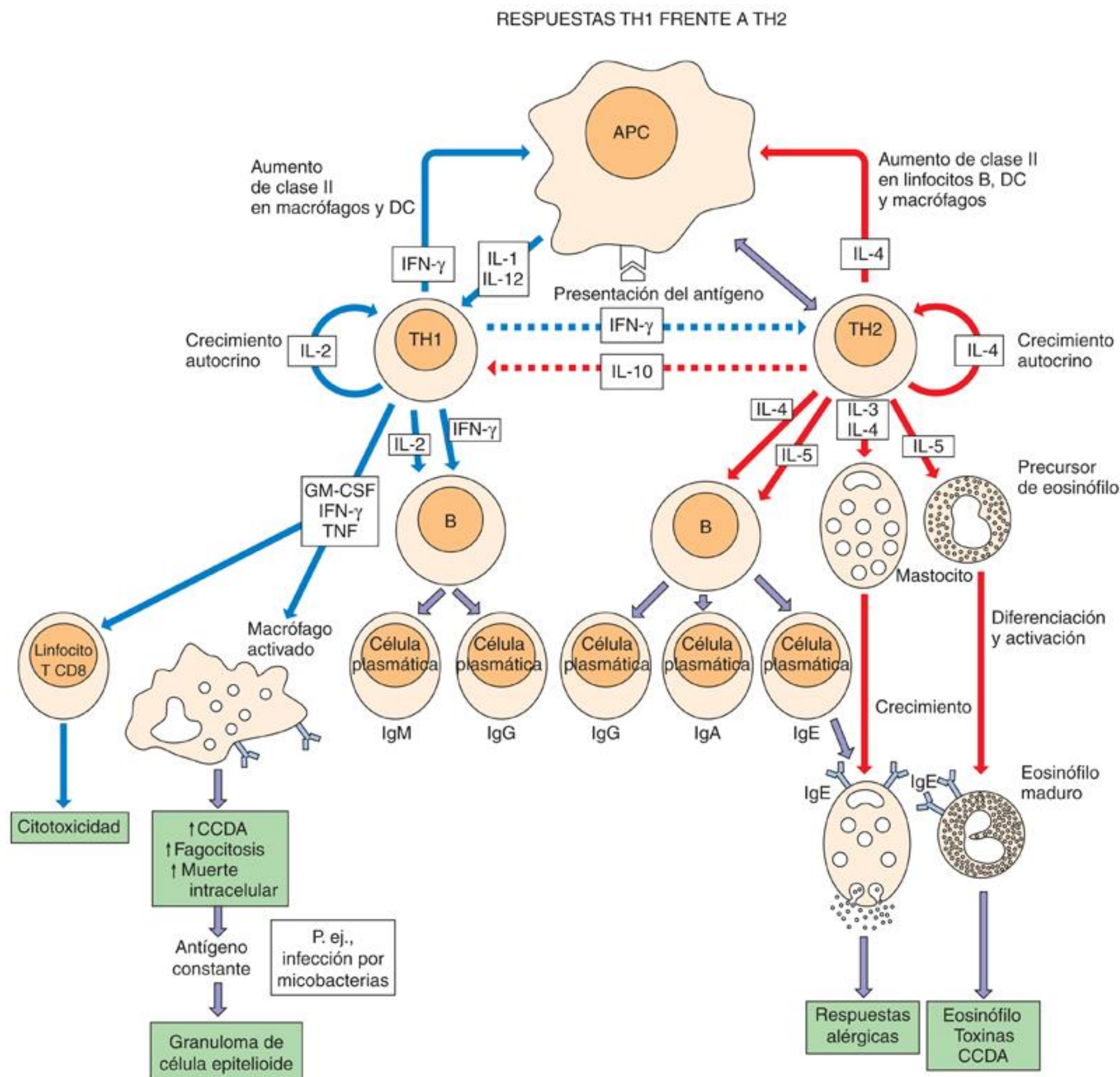


FIG. 9.15 La ayuda del linfocito T determina la naturaleza de la respuesta inmunitaria. Las interacciones entre el receptor y el ligando entre los linfocitos T y los linfocitos B y las citocinas asociadas a TH1 o TH2 determinan la consiguiente respuesta. Las respuestas TH1 las inicia la interleucina *(IL)* 12 y las conducen el interferón γ *(IFN-γ)* y la IL-2 para promover las respuestas celulares y la producción de inmunoglobulina *(Ig)* G *(líneas continuas azules)* e inhiben las respuestas TH2 *(líneas discontinuas azules)*. La IL-4 y la IL-5 de los linfocitos TH2 promueven las respuestas humorales *(líneas continuas rojas)* y la IL-4 y la IL-10 inhiben las respuestas TH1 *(líneas discontinuas rojas)*. El epitelio de la mucosa promueve la producción de IgA secretora. Los recuadros coloreados denotan resultados finales. ↑, aumento; ↓, reducción; *APC,* célula presentadora de antígeno; *CCDA,* citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; *DC,* células dendríticas; *GM-CSF,* factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

Los linfocitos B que mejor reconocen a los diferentes epítopos del antígeno son seleccionados para aumentar su número mediante **mutación somática, maduración de la afinidad** y **expansión clonal.** Estos procesos, el cambio de isotipo y la producción de linfocitos de memoria y de células plasmáticas se producen sobre todo en los centros germinales de los ganglios linfáticos (fig. 9.16). Los centros germinales se desarrollan varios días después de una exposición antigénica. Los linfocitos B activados entran en la zona oscura del centro germinal y, mientras proliferan, expresan enzimas que promueven el cambio de isotipo y la mutación en el gen de la inmunoglobulina, lo que produce mutaciones somáticas. Las mutaciones desencadenan mecanismos en la mayoría de las células que promueven la apoptosis. Los linfocitos B se dirigen a la zona clara del centro germinal, donde se encuentran con **DC foliculares y Tfh.** Las DC foliculares actúan como tablones de anuncios para mostrar múltiples unidades del antígeno al anticuerpo de superficie y los linfocitos B que se unen con eficacia al antígeno mostrado reciben una señal de supervivencia del Tfh, mientras que los otros linfocitos B mueren por apoptosis (animación 7). Los linfocitos B que sobreviven pueden reciclarse a través de la zona oscura para repetir el ciclo o recibir señales para su diferenciación en células de memoria o células plasmáticas y abandonan el ganglio linfático.

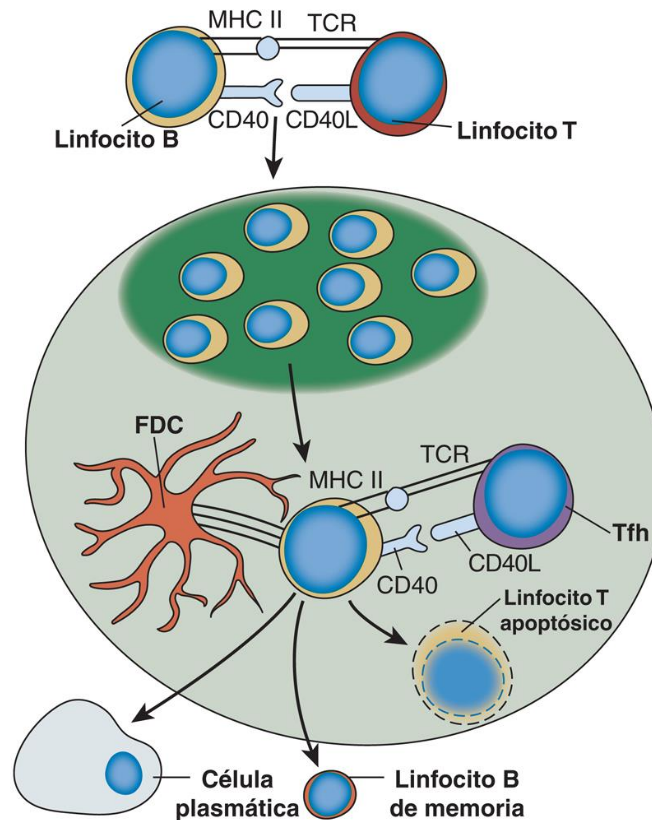


FIG. 9.16 Mutación somática y selección clonal en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Los linfocitos B activados por los linfocitos T CD4 entran en la zona oscura del centro germinal, proliferan y experimentan mutación de los genes de las inmunoglobulinas, así como cambio de isotopo. Las mutaciones desencadenan la apoptosis. Los linfocitos B se dirigen a la zona clara del centro germinal, donde las células dendríticas foliculares *(FDC)* actúan como tablones de anuncios para mostrar múltiples unidades del antígeno a los anticuerpos de superficie de los linfocitos B. Los linfocitos B con inmunoglobulinas de superficie que se unen estrechamente al antígeno y presentan péptidos reconocidos por los linfocitos T cooperadores foliculares *(Tfh)* reciben una señal de supervivencia del Tfh mientras los otros linfocitos B mueren por apoptosis. Los linfocitos B que sobreviven pueden reciclarse a través de la zona oscura para repetir el ciclo o recibir señales para su diferenciación en células de memoria o células plasmáticas y abandonan el ganglio linfático. *MHC,* complejo principal de histocompatibilidad; *TCR*, receptor del linfocito T.

Con el aumento del número de factorías de anticuerpos de células plasmáticas que producen el anticuerpo específico, la fuerza y la especificidad de la respuesta de anticuerpos se ven incrementadas. Durante una respuesta inmunitaria se producen anticuerpos contra diferentes epítopos del objeto extraño, proteína o microorganismo infeccioso. *El anticuerpo específico es una mezcla de muchas moléculas de inmunoglobulinas diferentes producidas por muchos linfocitos B diferentes* **(anticuerpo policlonal),** y cada molécula de inmunoglobulina difiere en el epítopo que reconoce y en la fuerza de la interacción. Las moléculas de anticuerpo que reconocen al mismo antígeno pueden unirse con diferente fuerza (**afinidad,** unión monovalente a un epítopo; **avidez,** unión multivalente del anticuerpo al antígeno).

Los **anticuerpos monoclonales** son anticuerpos idénticos producidos por un solo clon de células o por mielomas (cánceres de células plasmáticas) o hibridomas. Los hibridomas son células clonadas en el laboratorio y obtenidas de la fusión de células productoras de anticuerpos y una célula de mieloma. En 1975, Kohler y Milstein idearon la técnica de producción de anticuerpos monoclonales a partir de hibridomas de linfocitos B. El hibridoma es inmortal y produce un solo anticuerpo (monoclonal). Esta técnica ha revolucionado el estudio de la inmunología porque permite seleccionar (clonar) las células individuales productoras de anticuerpo y su desarrollo en factorías celulares para la producción de grandes cantidades de ese anticuerpo. También se utilizan métodos genéticos para generar anticuerpos monoclonales. Se producen anticuerpos monoclonales como reactivos diagnósticos y con fines terapéuticos.

Secuencia temporal de la respuesta de anticuerpos

La respuesta primaria de anticuerpos se caracteriza por la producción inicial de IgM. Los anticuerpos IgM aparecen en la sangre entre 3 días y 2 semanas después de la exposición a un nuevo inmunógeno. Este es el único tipo de anticuerpo desencadenado contra los glúcidos (cápsula bacteriana). La producción de IgG, IgA o IgE contra proteínas que contienen antígenos requiere el desarrollo de una respuesta suficiente de linfocitos T cooperadores para promover el cambio de clase y necesita unos 8 días. El anticuerpo sérico predominante será IgG (fig. 9.17). Los primeros anticuerpos producidos reaccionan con el antígeno residual y por tanto son eliminados con rapidez. Sin embargo, después de un lapso de tiempo, el título de anticuerpos aumenta de forma logarítmica hasta alcanzar una fase estable. La IgG tiene una semivida en la sangre de 23 días, y las células plasmáticas de vida larga pueden continuar produciendo el anticuerpo durante años, dependiendo de la fuerza y de la naturaleza de la exposición.

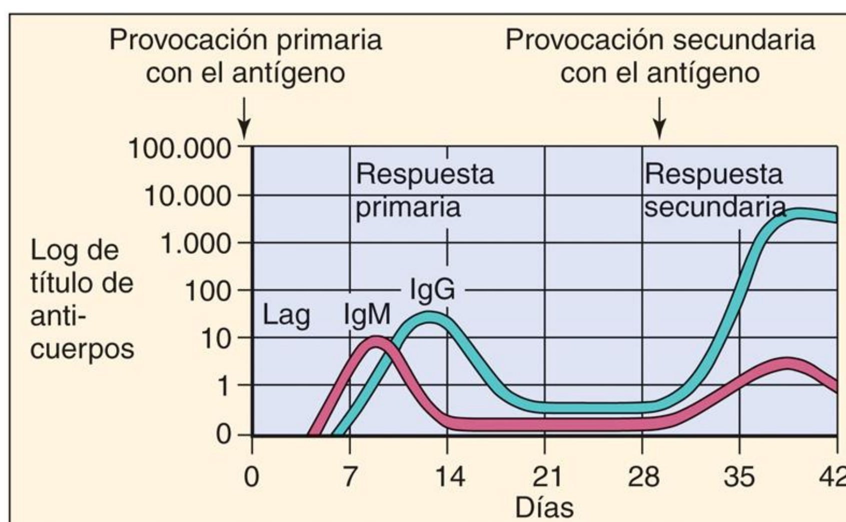


FIG. 9.17 Evolución temporal de las respuestas inmunitarias. La respuesta primaria se produce después de un período de espera. La respuesta de inmunoglobulina *(Ig)* M es la primera respuesta. La respuesta inmunitaria secundaria (respuesta anamnésica) es más rápida, alcanza un título más elevado, dura más y consiste sobre todo en IgG.

Una nueva exposición a un inmunógeno, que es una **respuesta secundaria,** induce una respuesta de anticuerpos reforzada (también denominada **respuesta anamnésica**). La activación de linfocitos de memoria preformados da lugar a una producción mucho más rápida de anticuerpos, que dura más y alcanza un título más alto. El tipo de anticuerpo que aparece en la respuesta secundaria es principalmente de la clase IgG.

Bibliografía

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, et al. *Cellular and Molecular Immunology*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, Chiodini PL. *Mims' Medical Microbiology and Immunology*. Sixth ed. London: Elsevier; 2019.
Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. Ninth ed. New York: Garland Science; 2016.
Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. *Kuby Immunology*. Eight ed. New York: WH Freeman; 2019.
Rich RR, et al. *Clinical Immunology Principles and Practice*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
Rosenthal KS. Are microbial symptoms "self-inflicted"? The consequences of immunopathology. *Infect Dis Clin Pract*. 2005;13:306–310.
Rosenthal KS. Vaccines make good immune theater: immunization as described in a three-act play. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14:35–45.
Rosenthal KS. Dealing with garbage is the immune system's main job. *MOJ Immunol*. 2017;5(6):00174: http://dx.doi.org/10.15406/moji.2017.05.00174. http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-05-00174.pdf..
Rosenthal KS. Immune monitoring of the body's borders. *AIMS Allergy and Immunol*. 2018;2(3):148–164: http://dx.doi.org/10.3934/Allergy.2018.3.148. http://www.aimspress.com/article/10.3934/Allergy.2018.3.148.

Preguntas

¿Qué errores hay en las siguientes afirmaciones y por qué?

1. El laboratorio estudió la presencia en un lactante de anticuerpos IgM maternos.
2. Un investigador intentó utilizar fragmentos $F(ab')_2$ marcados con fluorescencia para localizar moléculas del MHC clase II en la superficie celular de las APC, pero no deseaba activarlas ni promover la «polarización» que se produciría al entrecruzar (unión de dos moléculas a la vez) estas moléculas de la superficie celular.
3. A un paciente se le diagnostica una infección por una cepa nueva y específica de la gripe A (A/Bangkok/1/79/H3N2) por la presencia de IgG contra el virus de la gripe en el suero tomado en la primera visita (a los 2 días del inicio de los síntomas).
4. Se considera que un paciente tiene un mayor riesgo de infección bacteriana por una incapacidad de activar el sistema del complemento debido a una deficiencia de linfocitos T que impide promover el cambio de clase de los linfocitos B.
5. El análisis de los genes de inmunoglobulinas de los linfocitos B tomados del paciente descrito en la pregunta 4 no contenía secuencias génicas de regiones variables VDJ recombinadas.
6. Se considera que un paciente tiene una deficiencia de linfocitos B porque las concentraciones séricas de IgE e IgD eran indetectables a pesar de concentraciones adecuadas de IgG e IgM.

10: Respuestas inmunitarias a los microorganismos infecciosos

Los capítulos anteriores de esta sección introdujeron los diferentes actores inmunitarios y sus características. Este capítulo describe las diferentes funciones que desempeñan en la protección del huésped frente a la infección, sus interacciones y las consecuencias inmunopatogénicas que pueden surgir como resultado de la respuesta (cuadro 10.1).

Cuadro 10.1 Resumen de la respuesta inmunitaria

Los sistemas inmunitarios innato y adaptativo fomentan el mantenimiento y la reparación; se encargan de la recogida de detritus, de la protección y vigilancia de las fronteras corporales y ejercen respuestas de tipo miliar a la invasión del cuerpo humano por los microorganismos. Los componentes inmunológicos pueden distinguirse por sus estructuras externas, sus uniformes y sus cinturones de herramientas, que también definen sus funciones en la respuesta inmunitaria. Las fronteras corporales, sobre todo el tracto gastrointestinal, se mantienen y se defienden por equipos de células epiteliales, neutrófilos, células del linaje de monocitos-macrófagos, iDC y DC, ILC (incluidos linfocitos NK), linfocitos naturales T (NKT, MAIT y T γδ) y B-1, la respuesta de linfocitos T y B específica de antígenos y otras células. Estas células reconstituyen, vigilan y controlan las barreras. Se comunican entre sí con citocinas y por contacto directo para promover la salud de la barrera epitelial, y con la producción de péptidos antimicrobianos para controlar la población microbiana adyacente a la vez que evitan unas respuestas inflamatorias innecesarias. Los macrófagos residentes en los tejidos proporcionan un servicio de recogida de detritus mediante la fagocitosis, la degradación y el reciclado de células muertas, proteínas degradadas y otros materiales. También producen citocinas que apoyan el crecimiento, la angiogénesis y la curación, cuando son necesarios. Las ILC, los linfocitos NKT, MAIT, T γδ y B-1, así como las iDC son centinelas en los tejidos mediante el uso de detectores PAMPR para activarse por infecciones microbianas, tras lo que liberan citocinas del sistema de alerta precoz (p. ej., IL-1, TNF-α, IL-6) y quimiocinas para mantener las protecciones o iniciar respuestas rápidas. Los detectores solubles del sistema del complemento se activan por las superficies microbianas y los inmunocomplejos para liberar los fragmentos «a» (C3a, C4a y C5a), con el fin de atraer más neutrófilos y monocitos al sitio de la infección. Los monocitos maduran para convertirse en macrófagos activados en respuesta al IFN-γ producido por las ILC y los linfocitos T. Los neutrófilos y los macrófagos M1 activados actúan directamente para destruir las bacterias y los hongos. En respuesta a los virus, la mayoría de las células, y sobre todo las pDC, liberan un sistema de alerta de interferón tipo I que limita la replicación del virus, activa los linfocitos NK y facilita el desarrollo de respuestas subsiguientes de linfocitos T.

Después de analizar el ambiente local por pinocitosis y fagocitosis, y activarse, las iDC maduran y se dirigen al ganglio linfático, donde reclutan ayuda militar específica de antígeno. La DC es la única APC que dirige a un linfocito T virgen para iniciar una nueva respuesta inmunitaria. La DC madura presenta receptores estimuladores y péptidos antigénicos del microorganismo en moléculas MHC en su superficie y libera citocinas para iniciar la respuesta apropiada de linfocitos T. Se puede producir un regimiento de linfocitos Th17 o TH1 para movilizar y reforzar las respuestas inflamatorias locales o se puede activar el apoyo/colaboración TH2 para promover las respuestas humorales sistémicas. Las respuestas de linfocitos T se definen por las citocinas que producen. La regulación y el control corren a cargo de los linfocitos Treg y Tr1. Los macrófagos, las DC y los linfocitos B refinan y refuerzan la dirección de la respuesta actuando como APC. Los anticuerpos producidos por los linfocitos B y las células plasmáticas bloquean las funciones de los microorganismos y facilitan su eliminación. Los linfocitos B también son especialistas potentes en la presentación de los epítopos de un único antígeno para reforzar las órdenes a linfocitos T CD4 específicos de antígenos. Estas armas dirigidas son necesarias para los microorganismos que eluden o superan las protecciones innatas, pero en ocasiones provocan una lesión periférica y una alteración, lo que causa una enfermedad.

A medida que la respuesta madura, los linfocitos T y B aumentan su número y se diferencian de forma terminal en células efectoras y plasmáticas para producir respuestas inmunitarias celulares y de anticuerpos específicas de antígeno o mantienen un perfil bajo y se convierten en células de memoria. Estas últimas pueden movilizar una respuesta más rápida y eficiente a una exposición futura al microorganismo. Una vez que se ha controlado la agresión, las tropas excesivas de linfocitos B y T mueren y se recupera el *statu quo*.

APC, célula presentadora de antígeno; *DC*, célula dendrítica; *iDC*, células dendríticas inmaduras; *IFN*, interferón; *IL*, interleucina; *ILC*, células linfoides innatas; *MAIT*, linfocito T invariante asociado a las mucosas; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad; *NK*, (linfocito) citolítico natural; *NKT*, (linfocito) T citolítico natural; *PAMPR*, receptor del patrón molecular asociado a microorganismos patógenos; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF*, factor de necrosis tumoral; *Treg*, linfocitos T reguladores.

La mayoría de las infecciones se controlan con respuestas innatas antes de que comiencen las respuestas inmunitarias, pero las respuestas inmunitarias son necesarias para resolver las infecciones más problemáticas. Las respuestas innatas e inmunitarias también son importantes para regular los componentes y limitar la flora normal a su nicho corporal y para restringir las especies virulentas. La importancia de cada componente de la respuesta del huésped difiere en los distintos tipos de microorganismos infecciosos (tabla 10.1), y su importancia resulta obvia cuando hay deficiencias genéticas o están reducidos por quimioterapia, enfermedades o infecciones (p. ej., el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida [sida]).

Tabla 10.1

Importancia de las defensas antimicrobianas en cada microorganismo infeccioso

Defensas del huésped	Bacterias	Bacterias intracelulares	Virus	Hongos	Parásitos
Complemento	+++	–	–	–	+
Interferón α/β, δ	–	–	++++	–	–
Neutrófilos	++++	–	+	+++	++
Macrófagos	+++	+++[a]	++	++	+
Linfocitos citolíticos naturales	–	–	+++	–	–
TH1 CD4	+	++	+++	++	+
TH17 CD4	++	++	++	++++	+
Linfocitos T citotóxicos CD8	–	++	++++	–	–
Anticuerpos	+++	+	++	++	++ (IgE)[b]

TH, (linfocito) T cooperador.

[a] Macrófagos M1 activados.

[b] La inmunoglobulina E (IgE) y los mastocitos son especialmente importantes en las infecciones por helmintos.

Los seres humanos tienen cuatro líneas básicas de protección contra la infección microbiana inapropiada:

1. **Barreras naturales,** como la piel, las mucosas, el epitelio ciliado, el ácido gástrico y la bilis, que restringen la entrada del microorganismo.
2. **Competición** con la flora normal.
3. **Defensas inmunitarias innatas que no son específicas contra el antígeno,** como la fiebre, los péptidos antimicrobianos, el interferón, el complemento, los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas (DC), las células linfoides innatas (ILC; incluidos los linfocitos citolíticos naturales [NK, *natural killer*]), así como los linfocitos T innatos (linfocitos T invariantes asociados a las mucosas [MAIT], linfocitos T NK [NKT], linfocitos T γδ) y los linfocitos B B-1, proporcionan respuestas locales continuas o rápidas en las superficies corporales y en el sitio de la infección y pueden restringir el crecimiento y la propagación del microorganismo.
4. **Respuestas inmunitarias adaptativas específicas contra el antígeno,** como los anticuerpos y los linfocitos T, refuerzan las protecciones innatas; de forma específica, se dirigen, atacan y eliminan de forma específica a los invasores que consiguen atravesar las primeras dos defensas, así como las células infectadas; también memorizan el patógeno para exposiciones futuras.

Los síntomas y la enfermedad surgen cuando las funciones de la barrera y las respuestas innatas no son suficientes para mantener la flora normal dentro de su nicho o de controlar la mayoría de las infecciones. Las infecciones pueden crecer, propagarse y causar daño durante el período necesario para iniciar una respuesta inmunitaria específica nueva contra el antígeno. *La magnitud de la enfermedad está determinada por una combinación del microorganismo y de la inmunopatogenia iniciada por la infección.* Cuando más extensa y establecida sea esta, mayor será la inmunopatogenia que se produzca. La memoria inmunitaria desencadenada por la infección o la vacunación previas puede activarse con la suficiente rapidez como para controlar la mayoría de las infecciones antes de que se produzcan síntomas.

Respuestas antibacterianas

La figura 10.1 ilustra la progresión de las respuestas protectoras a los ataques bacterianos. La protección se inicia con la activación local de las respuestas innatas e inflamatorias y progresa hacia las respuestas de fase aguda y específicas del antígeno a escala sistémica. *Las respuestas antibacterianas del huésped más importantes son las funciones de barrera, los péptidos antimicrobianos, la destrucción fagocítica mediante los neutrófilos y los macrófagos y los anticuerpos contra las toxinas y opsonizantes.* El complemento y el anticuerpo facilitan que los fagocitos absorban a los microorganismos (opsonización), y las respuestas del linfocito T CD4 TH17 y TH1 aumentan su función. En el cuadro 10.2 se presenta un resumen de las respuestas antibacterianas.

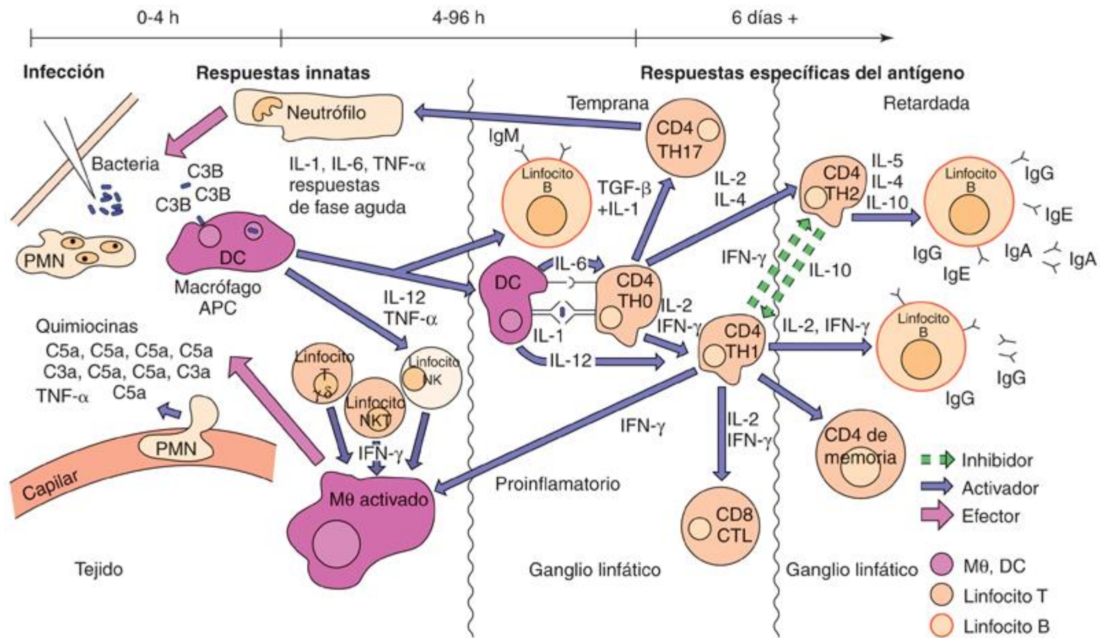


FIG. 10.1 Respuestas antibacterianas al pinchazo con una astilla. La secuencia temporal evoluciona del nivel local *(izquierda)* al ganglio linfático *(derecha)* y luego vuelve según se indica en la parte alta de la figura. Primero, las respuestas innatas no específicas del antígeno atraen y promueven las respuestas del neutrófilo polimorfonuclear *(PMN)* y el macrófago *(Mθ)*. Las células epiteliales y de otro tipo producen péptidos antimicrobianos (no mostrados). Las células dendríticas *(DC)* maduran y llevan el antígeno al ganglio linfático para activar las respuestas inmunitarias tempranas (*TH17, TH1, IgM* e *IgG*). Los linfocitos TH1 y TH17 se movilizan hasta el sitio de infección para proporcionar ayuda de citocinas. Más adelante, cuando el antígeno alcanza el ganglio linfático a través de los vasos linfáticos, se desarrollan las respuestas TH2 sistémicas de anticuerpos. *APC*, células presentadoras de antígenos; *CTL*, linfocito T citotóxico; *IFN-γ*, interferón γ; *Ig*, inmunoglobulina; *IL*, interleucina; *TGF-β*, factor de crecimiento transformador β; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF-α*, factor de necrosis tumoral α.

Cuadro 10.2 Resumen de respuestas antibacterianas

Péptidos antimicrobianos y proteínas

Defensinas y otros péptidos que rompen las membranas.
Transferrina, lactoferrina y otras proteínas que secuestran hierro y otros iones esenciales.

Complemento

Producción de proteínas quimiotácticas y anafilotoxinas (C3a, C5a).
Opsonización de bacterias (C3b).
Promoción de la muerte de las bacterias gramnegativas.
Activación de linfocitos B (C3d).

Neutrófilos

Importantes células fagocíticas antibacterianas.
Muerte mediante mecanismos dependientes e independientes del oxígeno.

Macrófagos activados (M1)

Importantes células fagocíticas antibacterianas.
Muerte mediante mecanismos dependientes e independientes del oxígeno.
Producción de TNF-α, IL-1, IL-6, IL-23, IL-12.
Activación de respuestas de fase aguda e inflamatorias.
Presentación del antígeno al linfocito T CD4.

Células dendríticas

Producción de citocinas de fase aguda (TNF-α, IL-6, IL-1); IL-23; IL-12; IFN-α.
Presentación del antígeno a los linfocitos T CD4 y CD8.
Inicio de respuestas inmunitarias en linfocitos T vírgenes.

Linfocitos T

Respuesta de linfocito T γ/δ y MAIT a metabolitos bacterianos.
Respuesta de linfocito NKT a la presentación en CD1 de glucolípidos micobacterianos.
Respuesta TH17 CD4 que activa los neutrófilos y células epiteliales.
Respuestas TH1 CD4 importantes para las bacterias, en especial las infecciones intracelulares.
Respuesta TH2 CD4 importante para la protección mediante anticuerpos.

Anticuerpo

Unión a estructuras de la superficie de las bacterias (fimbrias, ácido lipoteicoico, cápsula).
Bloqueo de unión.
Opsonización de bacterias para fagocitosis.
Promoción de acción del complemento.
Promoción de eliminación de bacterias.
Neutralización de toxinas y enzimas tóxicas.

IFN-α, interferón-α; *IL*, interleucina; *MAIT*, linfocito T invariante asociado a las mucosas; *NKT*, (linfocito) T citolítico natural; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF-α*, factor de necrosis tumoral α.

Inicio de la respuesta

Muchas respuestas diferentes actúan de forma conjunta durante las primeras etapas de una infección bacteriana desencadenada por las estructuras de superficie y los metabolitos de las bacterias, así como por el estrés y la lesión que se produce en el tejido. Durante la infección de la piel o las mucosas, las células epiteliales, las células de Langerhans (piel) o las DC inmaduras (iDC) y los macrófagos tisulares responden a las moléculas pequeñas (p. ej., trifosfato de adenosina [ATP], proteínas nucleares, proteínas citosólicas) liberadas por la lesión celular con **receptores de patrones moleculares asociados a la lesión.** Las moléculas de la pared celular bacteriana (ácido teicoico, ácido lipoteicoico y fragmentos de peptidoglucano de bacterias grampositivas y lípido A del lipopolisacárido [LPS] de bacterias gramnegativas) se unen y activan los receptores de los **patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP)** (v. tabla 8.2 y fig. 8.4). El **lípido A (endotoxina)** se une a TLR4 y a otros receptores de PAMP y es un activador muy potente de DC, macrófagos, linfocitos B y otras células concretas (p. ej., células epiteliales y endoteliales). Las células linfoides innatas y los linfocitos T naturales (linfocitos NKT, MAIT y linfocitos T γδ) que residen en los tejidos también responden, producen citocinas y refuerzan la producción de péptidos antimicrobianos y las respuestas celulares al producir interleucina (IL) 17, IL-22 e interferón. (IFN) γ. Los **linfocitos T γδ** en los tejidos detectan los metabolitos de aminas fosforiladas de la mayoría de las bacterias. Los linfocitos **NKT** responden a los glucolípidos bacterianos presentados en las moléculas CD1 por las DC, y los linfocitos **MAIT** responden a los derivados de la vitamina B producidos por muchas bacterias. Los linfocitos T naturales también responden a PAMP.

Los linfocitos B B-1 también se activan mediante la unión de las estructuras superficiales repetitivas de las bacterias a los receptores de PAMP y a su inmunoglobulina de superficie. Los linfocitos proliferan y producen inmunoglobulina (Ig) M. Esta respuesta es especialmente importante para los polisacáridos capsulares.

Los péptidos antimicrobianos, incluidas las defensinas, son liberados por células epiteliales activadas, neutrófilos y otras células para proteger la piel y las superficies mucoepiteliales. Su liberación se ve reforzada por la IL-17 y la IL-22 producidas por los linfocitos T naturales y las respuestas TH17. Los péptidos antimicrobianos son muy importantes para regular las especies de bacterias en el tracto gastrointestinal. Además, los péptidos quelantes se liberan como parte de la respuesta inflamatoria para secuestrar iones metálicos esenciales, como el hierro y el zinc, para limitar el crecimiento microbiano.

Además, las superficies de las células bacterianas activan las vías alternativas o de la lectina del complemento presentes en el líquido intersticial y en el suero. El **sistema del complemento** (v. cap. 8; animación 1) es una defensa antibacteriana importante y de acción muy temprana. La **vía alternativa del complemento (properdina)** se activa mediante la escisión y unión del C3 a las superficies bacterianas. La unión de la **proteína ligadora de manosa** a los polisacáridos activa la **vía de la lectina del complemento.** Más adelante, cuando esté presente la IgM o la IgG, se activará la **vía clásica del complemento.** Las tres vías convergen para escindir el C3 en C3a, C3b y C3d y generar la C5-convertasa que produce C5a. El C3b promueve su fagocitosis como una opsonina. El complejo de ataque de la membrana puede destruir directamente las bacterias gramnegativas y, en una extensión mucho menor, las bacterias grampositivas (el peptidoglucano grueso de la bacteria grampositiva la protege de los componentes). Las especies de *Neisseria* son especialmente sensibles a la acción lítica del complemento debido a la estructura truncada del lipooligosacárido en la parte exterior de la membrana. El complemento facilita la eliminación de todas las bacterias mediante la producción de:

1. **Factores quimiotácticos (C3a y C5a)** para atraer neutrófilos y macrófagos al sitio de la infección.
2. **Anafilotoxinas (C5a, C3a y, en menor grado, C4a)** para estimular al mastocito a liberar histamina, lo que aumenta la permeabilidad vascular y permite el acceso al sitio de la infección.
3. **Opsoninas (C3b),** que se unen a la bacteria y promueven su fagocitosis.
4. Un **activador del linfocito B (C3d)** que aumenta la producción de anticuerpos.

La fijación de estos PAMP a sus receptores conduce a la activación del inflamasoma en las células epiteliales y de otro tipo para promover la producción de citocinas (incluidas **las citocinas de la fase aguda, la IL-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral [TNF] α**), las respuestas protectoras y la maduración de las DC. El inflamasoma promueve la escisión y la activación de precursores de la IL-1β y la IL-18 para iniciar la inflamación local (v. fig. 8.5).

La IL-1 y el TNF-α inician una respuesta inflamatoria local estimulando los cambios en el tejido, activando los mastocitos para que produzcan histamina y promoviendo la fuga de líquido al facilitar la atracción y la diapédesis de los neutrófilos y los macrófagos hacia la zona y al activar a estas células y también las respuestas sistémicas.

La IL-1 y el TNF-α son pirógenos endógenos, que inducen la fiebre y la **respuesta de fase aguda.** La inflamación, la lesión tisular, la prostaglandina E_2 y los interferones generados durante la infección también pueden desencadenar la respuesta de fase aguda. La respuesta de fase aguda promueve cambios que refuerzan las defensas del huésped, y entre ellos están la fiebre, la anorexia, la somnolencia, los cambios metabólicos y la producción de proteínas. Las proteínas de fase aguda producidas y liberadas dentro del suero son la proteína C reactiva, los componentes del complemento, las proteínas de la coagulación, las proteínas ligadoras de LPS, las proteínas de transporte, los inhibidores de proteasas y las proteínas de adherencia. La **proteína C reactiva** forma complejos con la fosfocolina en la superficie de numerosas bacterias y hongos y activa la vía del complemento, lo que facilita la eliminación de estos microorganismos a través de una mayor fagocitosis. Las proteínas de fase aguda refuerzan las defensas innatas contra la infección.

Estas acciones inician la **inflamación aguda local.** La expansión de los capilares y el incremento del flujo sanguíneo llevan más sustancias antibacterianas a la zona. El aumento de la permeabilidad y la alteración de las moléculas superficiales de la estructura microvascular atraen y facilitan la entrada de los leucocitos y proporcionan acceso al líquido y las proteínas del plasma al sitio de la infección. Las cininas y los factores de la coagulación inducidos por el daño tisular (p. ej., factor XII [factor de Hageman], bradicinina, fibrinopéptidos) también participan en la inflamación. Estos factores aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los leucocitos. Los productos del metabolismo del ácido araquidónico también influyen en la inflamación. La ciclooxigenasa 2 y la 5-lipooxigenasa convierten el ácido araquidónico en **prostaglandinas y leucotrienos,** respectivamente, que median básicamente en todos los aspectos de la inflamación aguda. A la evolución de la inflamación le pueden seguir incrementos rápidos de las concentraciones séricas de las proteínas de fase aguda, especialmente de la proteína C reactiva (que puede multiplicarse por 1.000 en 24 o 48 horas) y del amiloide A sérico. Aunque estos procesos son beneficiosos, la inflamación también provoca **dolor, eritema, calor y edema y promueve el daño tisular.** El daño inflamatorio se debe en cierta medida al complemento y los macrófagos, pero sobre todo a los neutrófilos.

Las iDC, los macrófagos y otras células del linaje del macrófago también responden a los PAMP mediante la producción de citocinas de fase aguda, IL-23 e IL-12. La IL-23 y la IL-12 constituyen un nexo con las respuestas de los linfocitos T específicas de antígenos y activan las respuestas de los linfocitos TH17 de memoria y TH1, respectivamente.

Respuestas fagocíticas

El C3a, el C5a, los productos bacterianos (p. ej., formil-metionil-leucil-fenilalanina) y las quimiocinas producidas por las células epiteliales, las células de Langerhans y otras células en la piel y el epitelio de la mucosa son poderosos factores quimiotácticos para los neutrófilos, los macrófagos y, más adelante en la respuesta, para los linfocitos. Las quimiocinas y el **TNF-α** hacen que las células endoteliales que recubren los capilares (cerca de la inflamación) se separen y que pasen los leucocitos mediante la expresión de moléculas complementarias de adhesión («velcro» molecular) para promover la diapédesis (v. fig. 8.6; animación 9). Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) son las primeras células que llegan a la zona en respuesta a la infección; a continuación, les siguen los monocitos y los macrófagos. La alta demanda provoca el reclutamiento de cayados inmaduros de neutrófilos procedentes de la médula ósea durante la infección, lo que está indicado por una «desviación a la izquierda» en el hemograma completo. Las ILC3, la respuesta TH17 y los macrófagos incorporan y activan a los neutrófilos, y el IFN-γ producido por ILC y linfocitos NKT, así como por la respuesta TH1, activa las DC.

Las bacterias se unen directamente a los neutrófilos y los macrófagos mediante receptores para los glúcidos bacterianos (**lectinas** [proteínas que se unen a azúcares específicos]), receptores para la fibronectina (específicamente para *Staphylococcus aureus*), así como por **receptores para opsoninas,** como el complemento (C3b), la proteína C reactiva, la proteína ligadora de manosa y la porción Fc del anticuerpo (animación 9). Los microorganismos se interiorizan en una **vacuola fagocítica** que se fusiona con los **lisosomas primarios** (macrófagos) o **gránulos** (PMN) para permitir la inactivación y la digestión del contenido de la vacuola (v. fig. 8.7 y cuadro 8.4).

El neutrófilo mata a los microorganismos fagocitados mediante una **citólisis que depende del oxígeno** con peróxido de hidrógeno, ion superóxido e iones hipoclorosos y con una **citólisis que es independiente del oxígeno** al fusionarse el fagosoma con los gránulos azurófilos que contienen proteínas catiónicas (p. ej., catepsina G) y los gránulos específicos que contienen lisozima y lactoferrina. Estas proteínas destruyen a las bacterias gramnegativas interrumpiendo la integridad de su membrana celular, pero son bastante menos eficaces contra las bacterias grampositivas, a las que se destruye sobre todo a través de mecanismos dependientes del oxígeno. El **óxido nítrico** producido por los macrófagos activados tiene actividad antimicrobiana y es también la segunda molécula mensajera más importante que potencia diferentes tipos de respuestas, entre ellas la inflamatoria.

Los neutrófilos contribuyen a la inflamación de diferentes formas. Liberan prostaglandinas y leucotrienos y aumentan la permeabilidad vascular, provocan tumefacción (edema) y estimulan los receptores del dolor. Durante la fagocitosis, los gránulos pueden liberar su contenido y dañar el tejido. Los neutrófilos tienen vidas cortas y al morir liberan una red adherente de ácido desoxirribonucleico (ADN), **la trampa extracelular del neutrófilo** y producen **pus.**

Al contrario que los neutrófilos, los macrófagos tienen vidas largas, pero las células tienen que activarse *(enfadarse)* y convertirse en macrófagos M1 con IFN-γ para destruir los microorganismos fagocitados. El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, el TNF-α y la linfotoxina (TNF-β) mantienen la acción antimicrobiana *(los mantiene irritados)*. Los **macrófagos esplénicos** son importantes para eliminar bacterias, especialmente bacterias encapsuladas, de la sangre. Los sujetos asplénicos (por motivos congénitos o quirúrgicos) son muy proclives a la neumonía, la meningitis y otras manifestaciones de la infección por *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* y otras bacterias encapsuladas y levaduras.

Respuesta específica contra el antígeno a la exposición bacteriana

Al ingerir las bacterias y después de que los componentes bacterianos estimulen los receptores tipo Toll (TLR), las células de Langerhans y las iDC maduran, dejan de fagocitar y se mueven hacia los ganglios linfáticos para procesar y liberar sus antígenos internalizados y presentarlos a los linfocitos T (fig. 10.2). El movimiento de las DC al ganglio linfático puede tardar 1-3 días. Las DC también introducen sus dendritas en la luz del intestino para «controlar» la flora normal. Los péptidos antigénicos (con >11 aminoácidos) producidos por las proteínas fagocitadas (vía exógena) están unidos a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y las células presentadoras de antígenos (APC) las presentan a los **linfocitos T CD4 TH0** vírgenes. Los linfocitos TH0 constituyen el primer estadio, una expansión genérica de las células inmunitarias necesaria para responder a la infección. Los linfocitos T CD4 se activan mediante una combinación de: 1) péptido antigénico en la hendidura de la molécula del MHC II con el receptor del linfocito T para el antígeno (TCR) y con el CD4; 2) señales coestimuladoras proporcionadas por un número suficiente de interacciones de las moléculas B7 de la DC con las moléculas CD28 de los linfocitos T para superar las señales CTLA4 inhibitorias, y 3) IL-6 y otras citocinas producidas por la DC. Los linfocitos TH0 producen IL-2, IFN-γ e IL-4. De forma simultánea, las moléculas bacterianas con estructuras repetitivas (p. ej., polisacáridos capsulares) interaccionan con los linfocitos B y expresan IgM e IgD en la superficie específicas contra el antígeno y activan el crecimiento de la célula y la producción de IgM. El LPS y también el componente C3d del complemento activan a los linfocitos B y promueven respuestas específicas de anticuerpos IgM. Los ganglios linfáticos tumefactos indican el crecimiento del linfocito como respuesta a la exposición antigénica.

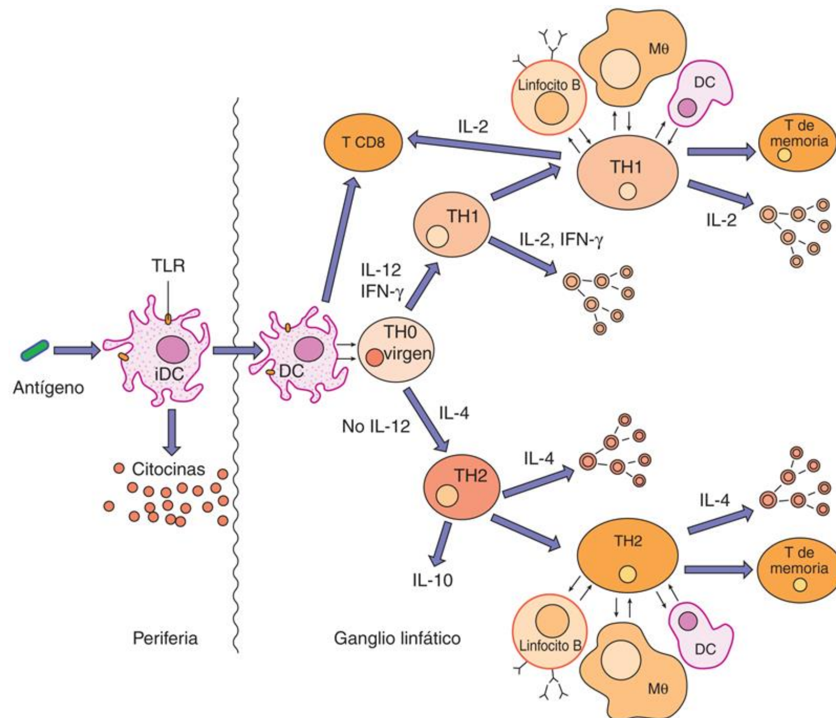


FIG. 10.2 Inicio y expansión de las respuestas inmunitarias específicas. Las células dendríticas inmaduras *(iDC)* en el sitio de la infección adquieren detritus de microorganismos y se activan por receptores tipo Toll *(TLR)* y otros receptores para patrones microbianos que se unen a sus ligandos. Las DC producen citocinas, maduran y se mueven hacia el ganglio linfático. Las DC presentan el antígeno peptídico a los linfocitos T vírgenes para iniciar la respuesta específica al antígeno y de citocinas. Durante una respuesta secundaria o de memoria, los linfocitos B, los macrófagos y las DC pueden presentar el antígeno para iniciar la respuesta. *IFN-γ*, interferón γ; *IL*, interleucina; *Mθ*, macrófago; *TH*, (linfocito) T cooperador.

La conversión de los linfocitos TH0 en linfocitos TH17 y TH1 inicia la expansión de la respuesta del huésped. La IL-6 junto con el omnipresente factor de crecimiento transformador (TGF) β promueven el desarrollo de los **linfocitos T CD4 TH17** (v. animación 5). *La IL-6, una citocina de fase aguda, produce un grito de ayuda a pesar de la influencia calmante del TGF-β para inducir a los linfocitos TH17 CD4 a que emitan un clamor rápido de citocinas inflamatorias para las células epiteliales y los neutrófilos con el fin de activar las respuestas inflamatorias.* La IL-23 activa los linfocitos TH17 de memoria y mantiene la respuesta. Los linfocitos TH17 producen IL-17, IL-22 y TNF-α para activar las células epiteliales y los neutrófilos y promueven además la producción de péptidos antimicrobianos. Las respuestas TH17 son especialmente importantes para las respuestas antibacterianas tempranas y las respuestas antimicobacterianas. También es importante un equilibrio entre las respuestas TH17 y de los linfocitos T reguladores (Treg) para regular las poblaciones de la flora intestinal.

Las DC que producen IL-12 promueven las respuestas TH1. Los **linfocitos T CD4 TH1:** 1) promueven y refuerzan las respuestas inflamatorias (p. ej., activación por el IFN-γ del macrófago) y el crecimiento de los linfocitos T y B (IL-2) para extender la respuesta inmunitaria, y 2) estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos que liguen el complemento (IgM y después IgG en el momento del cambio de clase) y maduren hacia células plasmáticas y de memoria. Estas respuestas son importantes en las fases iniciales de una defensa antibacteriana. Las respuestas TH1 también son esenciales para combatir las infecciones bacterianas intracelulares, incluidas las producidas por micobacterias, que se esconden del anticuerpo. Durante las infecciones intracelulares bacterianas o fúngicas, los macrófagos presentarán continuamente antígenos a los linfocitos TH1 CD4, que producirán IFN-γ y TNF-α y pueden provocar la transformación de otros macrófagos en células epitelioides y células gigantes, que rodean la infección

y producen un **granuloma**. Los granulomas aíslan las infecciones intracelulares que han surgido porque el microorganismo haya podido eludir las respuestas antimicrobianas (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*), no se hayan activado los macrófagos y no puedan matarlos (macrófagos alveolares normales) o un defecto génico impida la generación de sustancias reactivas antimicrobianas derivadas del oxígeno, como en la enfermedad granulomatosa crónica. *Los linfocitos T CD8 facilitan la eliminación de infecciones intracelulares al producir citocinas, pero no son esenciales para la inmunidad antibacteriana.*

Las respuestas de los **linfocitos T CD4 TH2** son la respuesta por defecto de los linfocitos T al antígeno. Las DC también inician estas respuestas y son mantenidas por la presentación de antígeno mediante los linfocitos B. Pueden producirse respuestas TH2 al mismo tiempo que las respuestas TH17 y TH1 cuando se transporta el antígeno en la linfa hasta ganglios linfáticos distintos a los ganglios linfáticos que drenan la zona. Las DC actúan como inspectores del alcantarillado que promueven una respuesta para aclarar el exceso de proteínas o proteínas dañadas. Este es el mismo tipo de respuesta que se produce a la inyección de un bolo de antígeno de una vacuna inactivada. La fijación del antígeno al anticuerpo de la superficie de la célula en los linfocitos B activa a los linfocitos B y también promueve la absorción del antígeno, su preparación y la presentación de los péptidos antigénicos en las moléculas del MHC clase II al linfocito CD4 TH2. El linfocito TH2 produce IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, lo que aumenta la producción de IgG y, dependiendo de otros factores, la producción de IgE o IgA. Los linfocitos **TFH CD4** son un conducto para que las respuestas TH1 o TH2 promuevan la mutación somática, el cambio de clase, la producción de linfocitos de memoria y la diferenciación terminal de los linfocitos B en fábricas de anticuerpos: las células plasmáticas en los centros germinales.

Los **Treg $CD4^+CD25^+$** se producen en el timo y evitan la activación falsa de los linfocitos T vírgenes, reducen las respuestas TH1 y TH2 y promueven el desarrollo de algunos linfocitos específicos contra el antígeno en linfocitos T de memoria. Solo las DC pueden superar el bloqueo de los Treg a la activación de los linfocitos T vírgenes. Los **linfocitos reguladores Tr1** se producen en los tejidos, sobre todo en las superficies de las mucosas, para controlar las respuestas locales excesivas e inflamatorias.

Los **anticuerpos** son la protección principal contra las bacterias extracelulares y las toxinas, y promueven su eliminación y evitan que las bacterias se propaguen en la sangre (bacteriemia). El anticuerpo promueve la activación del complemento, opsoniza las bacterias para la fagocitosis, bloquea la adhesión bacteriana y neutraliza (inactiva) las exotoxinas (p. ej., tetanospasmina, toxina botulínica) y otras proteínas citotóxicas producidas por las bacterias (p. ej., enzimas degradativas). La inmunización con una vacuna con exotoxinas inactivas (toxoides) es el medio de protección principal contra los efectos posiblemente mortales de las exotoxinas.

Los anticuerpos **IgM** se producen al inicio de la respuesta antibacteriana. La fijación de IgM a la bacteria activa la cascada clásica del complemento, lo que promueve la destrucción directa de las bacterias gramnegativas y las respuestas inflamatorias. La IgM suele ser el único anticuerpo que se produce contra los polisacáridos capsulares y promueve la opsonización de las bacterias con el complemento. Los macrófagos esplénicos dependen de la unión de la IgM a los polisacáridos capsulares para activar el complemento y opsonizar las bacterias encapsuladas de modo que puedan ser reconocidas, fagocitadas y eliminadas. El tamaño grande y los mecanismos de transporte limitados de la IgM restringen su capacidad para propagarse en el tejido. La IgM producida en respuesta a las vacunas de polisacáridos (como la de *S. pneumoniae*) puede prevenir la bacteriemia, pero no la infección del intersticio pulmonar.

Alrededor de una semana después de iniciar la producción de IgM, la ayuda del linfocito T promueve la diferenciación del linfocito B y el cambio de clase de la inmunoglobulina para producir IgG. Los anticuerpos **IgG** son el anticuerpo predominante en el suero, especialmente en la reexposición. Los anticuerpos IgG fijan el complemento y promueven la fagocitosis de las bacterias a través de los receptores para el Fc de los macrófagos. La **IgA** es el principal anticuerpo secretor y es importante para la protección de las mucosas. Se liberan grandes cantidades de IgA secretora para regular la flora normal, evitar la adhesión de las bacterias y neutralizar las toxinas en las superficies de las células epiteliales.

Una respuesta primaria específica contra el antígeno en la infección bacteriana tarda de 5 a 7 días, lo que permite una progresión considerable de una infección bacteriana. En la reexposición a la infección, las células plasmáticas de vida larga todavía pueden estar produciendo anticuerpos. Los linfocitos T de memoria pueden responder rápidamente a la presentación del antígeno por las DC, los macrófagos o los linfocitos B, no solo las DC; hay linfocitos B de memoria que responden rápidamente al antígeno; y la respuesta de anticuerpos secundaria se produce en 2 o 3 días.

Inmunidad cutánea, intestinal y mucosa

La piel, el intestino y las membranas mucosas se colonizan de bacterias al atravesar el canal del parto y poco después. La respuesta inmunitaria madura, y se produce un equilibrio entre las células reguladoras y las inflamatorias en respuesta a esta flora normal. La flora intestinal interactúa constantemente y está regulada por los sistemas innato e inmunitario del tejido linfático asociado al intestino (v. fig. 7.5). De igual forma, la respuesta inmunitaria está determinada por sus interacciones con la flora intestinal, porque las células reguladoras limitan el desarrollo de las respuestas autoinmunitarias e inflamatorias. Un ejército residente de células inmunitarias colabora en el epitelio del intestino y en las zonas contiguas, así como en estructuras organizadas de los folículos linfoides y las placas de Peyer. Las DC, las ILC, los Treg, los linfocitos TH17, TH1 y otros linfocitos T y linfocitos B colaboran con las células epiteliales para vigilar y controlar las bacterias que están dentro del intestino. Estas células producen péptidos antimicrobianos y las células plasmáticas secretan IgA en el intestino para mantener un equilibrio saludable de bacterias. Al mismo tiempo, los linfocitos Treg y Tr1 evitan que se produzcan respuestas inmunitarias nocivas o excesivas contra el contenido del intestino. Las alteraciones de la flora microbiana y su interacción con las células innatas e inmunitarias pueden desequilibrar el sistema y dar lugar a enfermedades inflamatorias intestinales. Por ejemplo, la ausencia o una mutación en el receptor para la IL-23 o en el receptor NOD2 para los peptidoglucanos aumenta las posibilidades de ciertos tipos de enfermedad de Crohn.

En la piel, las células de Langerhans son las iDC centinelas reactivas al traumatismo y la infección. Los linfocitos T CD4 y CD8 de memoria circulan constantemente por la piel desde la sangre. En la vía respiratoria, el moco atrapa y los cilios mueven el moco y las bacterias sacándolas de los pulmones, y los péptidos antimicrobianos y la IgA secretada controlan las bacterias. Las respuestas inflamatorias están controladas por los macrófagos alveolares (macrófagos M2) para evitar el daño tisular inducido por la flora normal. Como en el tubo digestivo, las DC vigilan el epitelio en busca de microorganismos normales y anómalos.

Inmunopatogenia bacteriana

La activación de las respuestas inflamatorias y de fase aguda puede provocar daños tisulares y sistémicos significativos, así como síntomas. La activación de los macrófagos y las DC en el hígado, el bazo y la sangre mediante la endotoxina puede promover la liberación de citocinas de fase aguda a la sangre, lo que provocará muchos síntomas de **septicemia,** entre ellos el fracaso hemodinámico, el *shock* y la muerte (v. apartado «Tormenta de citocinas» en este capítulo). Aunque la IL-1, la IL-6 y el TNF-α estimulan respuestas protectoras en una infección local, estas mismas respuestas pueden suponer una amenaza para la vida cuando se activan por una infección sanguínea o sistémica. El aumento del flujo sanguíneo y la filtración del líquido pueden

ocasionar un *shock* cuando ocurren en todo el cuerpo. Los anticuerpos producidos contra antígenos bacterianos que comparten determinantes con las proteínas humanas pueden iniciar la destrucción autoinmunitaria del tejido (p. ej., los anticuerpos producidos en la fiebre reumática). La activación inespecífica de los linfocitos T CD4 mediante los **superantígenos** (p. ej., toxina del síndrome del *shock* séptico de *S. aureus*) promueve la producción de grandes cantidades de citocinas y, finalmente, la muerte de grandes cantidades de linfocitos T. La liberación repentina y masiva de citocinas («tormenta de citocinas») puede provocar un *shock* y un daño tisular grave (p. ej., síndrome del *shock* tóxico) (v. apartado «Tormenta de citocinas» en este capítulo y en el cap. 14).

Evasión bacteriana de las respuestas protectoras

Los mecanismos usados por las bacterias para eludir las respuestas protectoras del huésped se explican en el capítulo 14 como factores de virulencia. Estos mecanismos son: 1) la inhibición de la fagocitosis y la destrucción intracelular en el fagocito; 2) la inactivación de la función del complemento; 3) la unión de la porción Fc de la IgG y la escisión de la IgA; 4) el crecimiento intracelular (evitando el anticuerpo), y 5) el cambio en el aspecto antigénico bacteriano. Algunos microorganismos, entre ellos las micobacterias (también los géneros *Listeria* y *Brucella*), sobreviven y se multiplican dentro de los macrófagos y usan los macrófagos como una reserva protectora o un sistema de transporte que ayuda a propagar los microorganismos a través del cuerpo. Sin embargo, los macrófagos M1 activados por citocinas pueden destruir a menudo a los microorganismos patógenos intracelulares.

Respuestas antivíricas

Defensas del huésped contra la infección vírica

La respuesta inmunitaria es la mejor y, en la mayoría de los casos, la única forma de controlar una infección vírica (fig. 10.3 y cuadro 10.3). Lamentablemente, también es origen de la patogenia de muchas enfermedades víricas. Tanto las respuestas inmunitarias humorales como las celulares son importantes para la inmunidad antivírica. **El objetivo final de la respuesta inmunitaria en una infección vírica es eliminar el virus y las células del huésped que lo albergan o replican.** La falta de resolución de la infección puede llevar a una infección crónica o persistente o a la muerte.

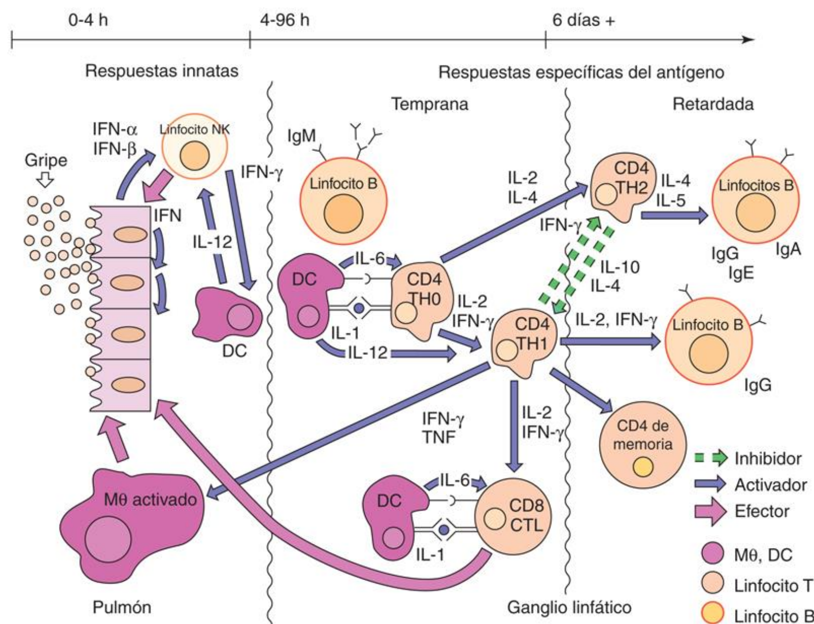


FIG. 10.3 Respuestas antivíricas. La secuencia temporal evoluciona del nivel local *(izquierda)* al ganglio linfático *(derecha)* y luego vuelve al sitio de infección. La respuesta a un virus (p. ej., el virus de la gripe) empieza con la producción y la acción del interferón tipo 1 y los linfocitos citolíticos naturales *(NK)*. La estimulación por la célula dendrítica *(DC)* de los linfocitos T CD4 y CD8 se sigue de la activación de la inmunidad específica del antígeno de forma parecida a la respuesta antibacteriana, excepto porque los linfocitos T citotóxicos CD8 *(CTL)* constituyen respuestas antivíricas importantes. *IFN*, interferón; *Ig*, inmunoglobulina; *IL*, interleucina; *Mθ*, macrófago; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

Cuadro 10.3 Resumen de respuestas antivíricas

Interferón

- Inducido por el ARN bicatenario, la inhibición de la síntesis de proteínas celulares o de virus con envoltura.
- Inicia un estado antivírico en las células que lo rodean.
- El estado antivírico bloquea la replicación de virus en la infección.
- Activa los linfocitos NK y las respuestas antivíricas sistémicas.

Linfocitos NK

Se activan por el IFN-α y la IL-12.
Producen IFN-γ, que activa los macrófagos y las DC.
Se dirigen contra las células infectadas por virus y las destruyen (en especial los virus con envoltura).

Macrófagos y DC

Los macrófagos filtran las partículas víricas de la sangre.
Los macrófagos inactivan las partículas de virus opsonizadas.
Las DC inmaduras y plasmocitoides producen IFN-α y otras citocinas.
Las DC inician y determinan la naturaleza de la respuesta de linfocitos T CD4 y CD8.
Las DC y los macrófagos presentan el antígeno a los linfocitos T CD4 y CD8.

Linfocitos T

Son esenciales para controlar las infecciones por virus con envoltura y no citolíticos.
Reconocen péptidos víricos presentados por moléculas del MHC en las superficies celulares.
Los péptidos víricos antigénicos (epítopos lineales) pueden proceder de cualquier proteína del virus (p. ej., glucoproteínas, nucleoproteínas).
Los linfocitos T CD4 promueven y regulan las respuestas antivíricas.
Los linfocitos T CD8 citotóxicos responden a los complejos péptido vírico: MHC clase I en las superficies de la célula infectada.

Anticuerpo

Neutraliza virus extracelulares:
Bloquea las proteínas de inserción del virus (p. ej., glucoproteínas, proteínas de la cápside).
Desestabiliza la estructura del virus.
Opsoniza el virus para la fagocitosis.
Promueve la muerte de la célula diana mediante la cascada del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
Resuelve las infecciones víricas líticas.
Bloquea la propagación virémica al tejido diana.
La IgM es un indicador de una infección reciente o actual.
La IgG es un arma antivírica más eficaz que la IgM.
La IgA secretora es importante para proteger las superficies mucosas.
La resolución requiere la eliminación del virus libre (anticuerpo) y de la célula productora de virus (lisis mediada por virus o célula inmunitaria).

ARN, ácido ribonucleico; *DC*, célula dendrítica; *IFN*, interferón; *Ig*, inmunoglobulina; *IL*, interleucina; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad; *NK*, citolítico natural.

El curso de la respuesta inmunitaria y la naturaleza de la inmunopatogenia de las infecciones bacterianas y víricas son diferentes. Para las bacterias, el complemento y el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos son la primera respuesta, y dirigen rápidamente la inflamación que se asocia a la enfermedad. Los anticuerpos pueden controlar las bacterias extracelulares y sus toxinas. Los interferones, los linfocitos NK, las respuestas CD4 TH1 y los linfocitos T citotóxicos CD8 desempeñan un papel más importante en las infecciones víricas que en las infecciones bacterianas. El complemento y los neutrófilos tienen un papel limitado en la defensa antivírica.

Para los virus, los interferones del tipo I y otras citocinas inician la respuesta y causan **síntomas prodrómicos,** seguidos de inmunidad específica de antígeno, enfermedad específica de tejido y la resolución. Debido a ello, la evolución temporal y la naturaleza de la enfermedad vírica son muy diferentes.

Defensas innatas

A menudo, las defensas inespecíficas son suficientes para controlar una infección vírica, lo que evita que aparezcan los síntomas. La temperatura corporal, la fiebre, los interferones, otras citocinas, el sistema mononuclear de los fagocitos y los linfocitos NK proporcionan una respuesta local rápida a la infección vírica y también activan las defensas inmunitarias específicas.

La temperatura corporal y la fiebre pueden limitar la replicación o desestabilizar a algunos virus. Muchos virus son menos estables (p. ej., virus del herpes simple) o no pueden replicarse (rinovirus) a 37 °C o más. La vacuna con el virus de la gripe vivo está atenuada porque no puede replicarse por encima de los 25 °C.

La infección vírica puede inducir la liberación de citocinas (p. ej., TNF, IL-1) e interferón de tipo 1 y 3 de las células infectadas, los macrófagos y especialmente las DC plasmocitoides (pDC). El ácido ribonucleico (ARN) vírico (especialmente el ARN bicatenario [bc]), el ADN y algunas glucoproteínas víricas son potentes activadores de los TLR y otros receptores para el patrón del microorganismo e inician estas respuestas del interferón y las citocinas. Los interferones y otras citocinas desencadenan las respuestas tempranas locales y sistémicas. La inducción de la fiebre y la estimulación del sistema inmune son dos de estos efectos sistémicos.

Las células del **sistema fagocítico dendrítico y mononuclear** fagocitan las partículas víricas y celulares de las células infectadas con virus. Los macrófagos del hígado (células de Kupffer) y del bazo filtran rápidamente muchos virus de la sangre. El anticuerpo y el complemento fijados a un virus facilitan su absorción y depuración mediante los macrófagos (opsonización). Las DC y los macrófagos también presentan el antígeno a los linfocitos T y liberan IL-1, IL-12 e IFN-α para propagar las respuestas inmunitarias innatas e iniciar las específicas del antígeno. Las pDC en la sangre producen grandes cantidades de IFN-α y otras citocinas en respuesta a la viremia.

Los IFN-α y β y la IL-12 activan los **linfocitos NK** para destruir las células infectadas por virus. La infección vírica puede reducir la expresión de los antígenos del MHC para eliminar las señales inhibidoras o puede alterar los glúcidos de las proteínas de la superficie celular para proporcionar señales citolíticas al linfocito NK.

Interferón

Isaacs y Lindemann describieron por primera vez el **interferón** como un factor muy potente que «interfiere con» la replicación de muchos virus diferentes. El interferón es la primera defensa activa del cuerpo contra una infección vírica y actúa como un «sistema de alerta temprano». Además de activar la defensa antivírica de la célula diana para bloquear la replicación del virus, los interferones activan la respuesta inmunitaria y aumentan el reconocimiento por los linfocitos T de la célula infectada. El interferón es una defensa muy importante contra la infección, pero también desencadena los síntomas sistémicos asociados a muchas infecciones víricas, como el malestar general, el dolor muscular, los escalofríos y la fiebre (síntomas inespecíficos parecidos a los de la gripe), especialmente durante la viremia. El interferón de tipo I interviene además en la aparición del lupus eritematoso sistémico.

Los interferones comprenden una familia de proteínas que pueden subdividirse según diversas propiedades, entre ellas el tamaño, la estabilidad, la célula de origen y el modo de acción (tabla 10.2). El **IFN-α** y el **IFN-β** son interferones del tipo I que comparten muchas propiedades, entre ellas la homología estructural y el modo de acción. Los linfocitos B, las células epiteliales, los monocitos, los macrófagos y las iDC producen **IFN-α.** Las pDC en la sangre producen grandes cantidades en respuesta a la viremia. Los fibroblastos y otras células producen **IFN-β** en respuesta a la infección vírica y a otros estímulos. El **IFN-λ** es un interferón del tipo III con una actividad similar al **IFN-α** y es especialmente importante en las respuestas contra la gripe. El IFN-λ (gr) se produce en las barreras epiteliales y endoteliales y promueve la acción antivírica y la curación. El **IFN-γ** es un interferón del tipo II, que es una citocina producida por los linfocitos T y las células ILC1 activados que se produce al final de la infección. Aunque el IFN-γ inhibe la replicación vírica, su estructura y modo de acción difieren de los de los otros interferones. Al IFN-γ también se le denomina **factor de activación del macrófago** y es el componente decisivo de la respuesta TH1.

Tabla 10.2

Propiedades básicas de los interferones humanos

Propiedad	IFN-α	IFN-β	IFN-γ
Designaciones anteriores	IFN del tipo I del leucocito	IFN del tipo I del fibroblasto	IFN del tipo II inmunitario
Genes	>20	1	1
Masa molecular (Da)[a]	16.000-23.000	23.000	20.000-25.000
Estabilidad frente al ácido	Estable[b]	Estable	Lábil
Activador primario	Virus	Virus	Respuesta inmunitaria
Fuente principal	Epitelio, leucocitos	Fibroblasto	NK o linfocito T
Homología con IFN-α humano	100%	30-50%	<10%

Da, dalton; *IFN*, interferón; *NK*, (linfocito) citolítico natural *(natural killer)*.

[a] Masa molecular de la forma monomérica.

[b] La mayoría de los subtipos, pero no todos.

Datos de White, D.O., 1984. *Antiviral Chemotherapy, Interferons and Vaccines*. Karger, Basel; Samuel, C.E., 1991. Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities. *Virology* 183:1-11.

El mejor inductor de la producción de IFN-α e IFN-β es el **ARNbc,** *que se produce como intermediario en la replicación de los virus ARN* o por la interacción de ARN mensajeros (ARNm) sentido/antisentido para algunos virus ADN (cuadro 10.4). Es suficiente una molécula de ARNbc por célula para inducir la producción del interferón. El IFN-α, el IFN-β y el IFN-λ pueden inducirse y liberarse a las pocas horas de la infección (fig. 10.4). La interacción de algunos virus encapsulados (p. ej., el virus del herpes simple y el virus de la inmunodeficiencia adquirida [VIH]) con las pDC puede promover la producción del IFN-α. También la inhibición de la síntesis de proteínas en una célula infectada por virus puede disminuir la producción de una proteína represora del gen del interferón, lo que permite la producción del interferón. Los inductores no víricos del interferón son:

1. Microorganismos intracelulares (p. ej., micobacterias, hongos, protozoos).
2. Activadores de ciertos TLR o mitógenos (p. ej., endotoxinas, fitohemaglutinina).
3. Polinucleótidos bicatenarios (p. ej., poli I:C, poli dA:dT).
4. Polímeros de polianiones sintéticos (p. ej., polisulfatos, polifosfatos, pirano).
5. Antibióticos (p. ej., kanamicina, cicloheximida).
6. Componentes sintéticos de masa molecular baja (p. ej., tilorona, tintes de acridina).

Cuadro 10.4 Interferones del tipo I

Inducción

Ácido ribonucleico bicatenario (durante la replicación del virus).
Inhibición vírica de síntesis de proteínas celulares.
Interacción del virus con envoltura con la célula dendrítica plasmocitoide.

Mecanismo de acción

1. La célula infectada o la célula dendrítica plasmocitoide liberan interferón.
2. El interferón se une a un receptor específico de la superficie celular en otra célula.
3. El interferón induce el «estado antivírico»:
   Síntesis de proteína cinasa R, 2′,5′-oligoadenilato sintetasa y ribonucleasa L.
4. La infección vírica de la célula activa estas enzimas.
5. Síntesis proteínica inhibida para bloquear la replicación del virus.
   Degradación de ARNm (2′,5′-oligoadenilato sintetasa y ARNasa L).
   Inhibición de ensamblaje del ribosoma (proteína cinasa R).
6. Activación de respuestas antivíricas innatas e inmunitarias.

Inducción de síntomas gripales.

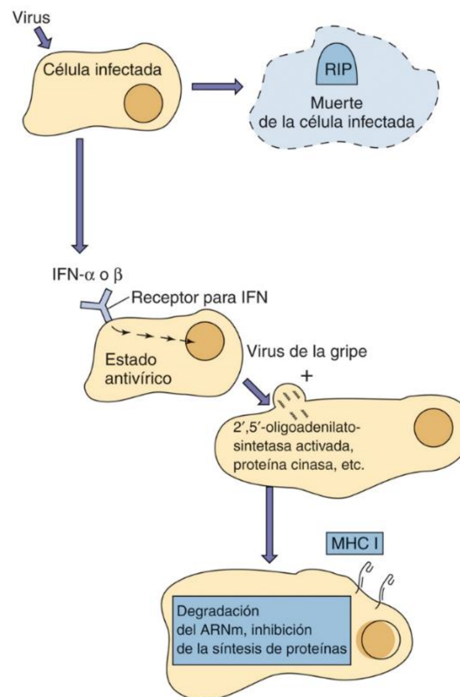


FIG. 10.4 Inducción del estado antivírico por el interferón *(IFN)* α o el IFN-β. El interferón se produce en respuesta a la infección vírica pero no protege a la célula infectada inicialmente. El interferón se fija al receptor de la superficie celular en otras células e induce la producción de enzimas antivíricas (estado antivírico). La infección vírica y la producción del ARN bicatenario activa la actividad antivírica, que provoca la inhibición de la síntesis proteica. *MHC I*, complejo principal de histocompatibilidad de clase I.

El interferón se fija a receptores específicos situados en las células vecinas e induce la producción de proteínas antivíricas y **el estado antivírico.** Sin embargo, estas proteínas antivíricas no se activan hasta que ligan ARNbc. Los principales efectos antivíricos del interferón los producen dos enzimas, la **2′,5′-oligoadenilato sintetasa** (una polimerasa inusual) y la **proteína cinasa R (PKR)** (fig. 10.5), y para la gripe también es importante la **proteína mx.** La infección vírica de la célula y la producción de ARNbc activan estas enzimas y desencadenan una cascada de episodios bioquímicos que llevan a: 1) la inhibición de la síntesis de proteínas mediante la fosforilación por la PKR de un importante factor de inicio ribosómico (factor de inicio de la elongación 2-α), y 2) la degradación del ARNm (de modo preferente, el ARNm vírico) mediante la ribonucleasa L, activada por la 2′,5′-oligoadenosina. La PKR y la ribonucleasa L se activan por multimerización tras unirse al ARNbc o a la 2′,5′-oligoadenosina, respectivamente, como cuentas de un rosario. *Este proceso pone básicamente a la factoría de síntesis celular de proteínas «en huelga» y evita la replicación vírica.* Hay que señalar que el interferón no bloquea directamente la replicación vírica. El estado antivírico dura de 2 a 3 días, lo que puede ser suficiente para que la célula degrade y elimine al virus sin ser destruida. Muchos virus tienen mecanismos para eludir o inhibir la respuesta de interferón.

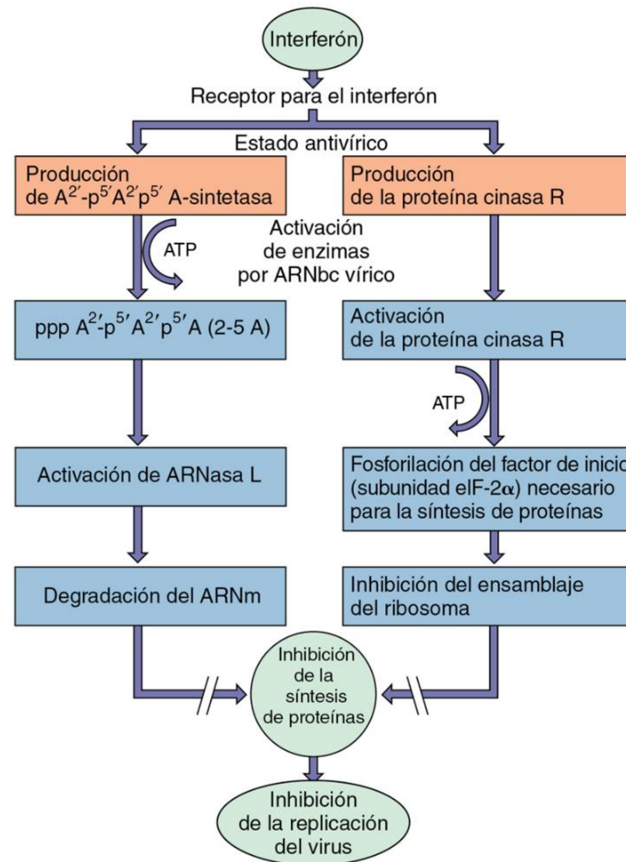


FIG. 10.5 Dos vías principales de inhibición por el interferón de la síntesis de proteínas víricas. En uno de los mecanismos se induce una polimerasa inusual (2′,5′-oligoadenilato sintetasa *[2-5 A]*) a la que activa el ARN bicatenario *(ARNbc)*. La enzima activada sintetiza una cadena de adeninas inusual con un enlace 2′,5′-fosfodiéster. El oligómero activa la ARNasa L que degrada el ARN mensajero *(ARNm)*. El otro mecanismo implica la inducción de la proteína cinasa R, que evita el ensamblaje del ribosoma al fosforilar el factor de inicio de la elongación *(eIF-2α)* con el fin de evitar el inicio de la síntesis de proteínas por los ARNm tapados. *ATP*, trifosfato de adenosina.

Los interferones estimulan la inmunidad celular activando las células efectoras y aumentando el reconocimiento de células diana infectadas por virus. Los interferones del tipo I activan a los linfocitos NK y estimulan la activación de los linfocitos T CD8. *El IFN y los linfocitos NK activados proporcionan una defensa natural, local y temprana contra la infección por los virus.* El IFN-α y el IFN-β aumentan la expresión de los antígenos del MHC clase I, lo que aumenta la capacidad de la célula de presentar al antígeno y convierte a la célula en un objetivo mejor para los linfocitos T citotóxicos (CTL).

La activación de los macrófagos mediante el IFN-γ promueve la producción de más IFN-α e IFN-β, la secreción de otros modificadores de la respuesta biológica, la fagocitosis, la producción de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, el reclutamiento y las respuestas inflamatorias. El IFN-γ incrementa la expresión de los antígenos del MHC clase II en el macrófago para ayudar a promover la presentación del antígeno a los linfocitos T. El interferón también tiene efectos reguladores generalizados sobre el crecimiento celular, la síntesis de proteínas y la respuesta inmunitaria. Los tres tipos de interferón bloquean la proliferación celular en las dosis apropiadas.

Se emplea interferón biotecnológico como tratamiento antivírico en algunas infecciones víricas (p. ej., el virus del papiloma humano y el de la hepatitis C). Un tratamiento eficaz requiere el uso del subtipo correcto de interferón y la pronta administración de la concentración apropiada. El IFN-β se usa para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los interferones también se han usado en ensayos clínicos para tratar determinados cánceres. Sin embargo, *el tratamiento con interferón provoca efectos secundarios seudogripales, como tiritona, fiebre y astenia.*

Inmunidad específica del antígeno

El objetivo de la inmunidad específica contra el antígeno es eliminar los virus libres y las células productoras de virus, pero en ocasiones solo puede controlar la infección crónica. Las inmunidades humoral y celular desempeñan funciones diferentes en la resolución de las infecciones víricas (p. ej., eliminando el virus del cuerpo). La inmunidad humoral (anticuerpo) actúa principalmente sobre los viriones extracelulares, mientras que la inmunidad celular (linfocitos T) se dirige a la célula que produce el virus.

Inmunidad humoral

Prácticamente todas las proteínas víricas son extrañas para el huésped y son inmunógenas (es decir, capaces de desencadenar una respuesta de anticuerpos). Sin embargo, no todos los antígenos provocan inmunidad protectora.

El anticuerpo bloquea la progresión de la enfermedad a través de **la neutralización y la opsonización** de los virus que están fuera de las células. Las respuestas protectoras del anticuerpo se generan hacia las proteínas de las cápsides de los virus sin envoltura y las glucoproteínas de los virus con envoltura que interaccionan con los receptores de la superficie celular (proteínas víricas de anclaje). Estos anticuerpos pueden neutralizar el virus impidiendo su interacción con las células diana o desestabilizándolo, lo que inicia su degradación. La fijación del anticuerpo a estas proteínas también opsoniza el virus, lo que estimula su adsorción y depuración mediante los macrófagos. El reconocimiento por el anticuerpo de las células infectadas también puede promover la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) mediante los linfocitos NK. Los anticuerpos contra otros antígenos víricos pueden ser útiles para el análisis serológico de la infección vírica.

La principal función antivírica del anticuerpo es evitar la propagación del virus extracelular a otras células. El anticuerpo es especialmente importante a la hora de limitar la propagación del virus mediante la **viremia,** al evitar que el virus alcance el tejido diana y produzca la enfermedad. *El anticuerpo es más eficaz en la resolución de las infecciones citolíticas.* En el caso de las infecciones citolíticas, la resolución se produce porque el virus destruye la fábrica celular y el anticuerpo elimina el virus extracelular.

Inmunidad del linfocito T

La inmunidad mediada por el linfocito T promueve las respuestas inflamatorias y de anticuerpos (linfocitos T CD4 cooperadores) y destruye las células infectadas (CTL [principalmente linfocitos T CD8]). La respuesta **CD4 TH1** es generalmente más importante que las respuestas TH2 para controlar una infección vírica, especialmente por virus no citolíticos y con envoltura. Los linfocitos T **CD8** citolíticos promueven la apoptosis de las células infectadas después de que su TCR se una a un péptido vírico presentado por una proteína del MHC clase I. Los péptidos expresados en los antígenos del MHC clase I se obtienen de las proteínas víricas sintetizadas dentro de la célula infectada (vía endógena). *La proteína vírica de la que derivan estos péptidos puede no producir anticuerpos protectores* (p. ej., proteínas intracelulares o internas del virión, proteínas nucleares, proteínas mal plegadas o procesadas [desechos celulares]). Por ejemplo, la matriz y las nucleoproteínas (citoplasmáticas) del virus de la gripe y la proteína celular infectada 4 (nuclear) del virus del herpes simple son objetivos de los CTL pero no producen anticuerpos protectores. Una **sinapsis inmunitaria** formada por las interacciones del TCR y el MHC I y las moléculas de adhesión crea un espacio en el que se libera **perforina,** un formador de poros en la membrana parecido al complemento y las granzimas (enzimas que degradan) para inducir la apoptosis de la célula diana. La interacción de la proteína ligando de Fas de los linfocitos T CD4 o CD8 con la proteína Fas del linfocito T diana también puede promover la apoptosis. *Los CTL destruyen las células infectadas y, como resultado, eliminan la fuente de nuevos virus.*

La respuesta del linfocito T CD8 probablemente se produzca como una defensa contra la infección vírica. La inmunidad celular es especialmente importante para resolver las infecciones por los virus que forman sincitios (p. ej., el sarampión, el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster, el VIH), que pueden propagarse de una célula a otra sin exponerse al anticuerpo; y por los virus no citolíticos (p. ej., el virus de la hepatitis A y del sarampión). Los linfocitos T CD8 también interactúan con las neuronas para controlar, sin destruir, la recidiva de virus latentes (el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster y el papilomavirus JC).

Respuesta inmunitaria al ataque vírico

Ataque vírico primario

Las respuestas innatas del huésped son las primeras respuestas al ataque vírico y suelen ser suficientes para limitar la propagación vírica (fig. 10.6; v. también fig. 10.3). Los **interferones del tipo I** producidos en respuesta a la mayoría de las infecciones víricas inician la protección de las células adyacentes, aumentan la presentación del antígeno al incrementar la expresión de los antígenos del MHC e inician la depuración de las células infectadas mediante la activación de los linfocitos NK y las respuestas específicas del antígeno. Los virus y los componentes víricos liberados de las células infectadas los fagocitan las **iDC,** que se activan para producir citocinas, madurar y luego dirigirse a los ganglios linfáticos. Los macrófagos del hígado y del bazo son especialmente importantes para eliminar los virus del torrente sanguíneo (filtros). Estas células fagocíticas degradan y procesan los antígenos víricos. Las DC presentan los fragmentos peptídicos apropiados unidos a los antígenos del MHC clase II a los linfocitos T CD4 y estos antígenos también pueden presentarse cruzados en las moléculas del MHC I a los linfocitos T CD8 para iniciar la respuesta. Las APC también liberan IL-1, IL-6 y TNF-α y, con la IL-12, promueven la activación de linfocitos T cooperadores y la producción específica de citocinas (respuesta TH1). Los interferones del tipo 1 y estas citocinas inducen los síntomas prodrómicos seudogripales de muchas infecciones víricas. Los linfocitos T activados se mueven hacia el lugar de la infección y también a las zonas de linfocitos B de los ganglios linfáticos, donde los macrófagos y los linfocitos B presentan el antígeno y son estimulados por los linfocitos T.

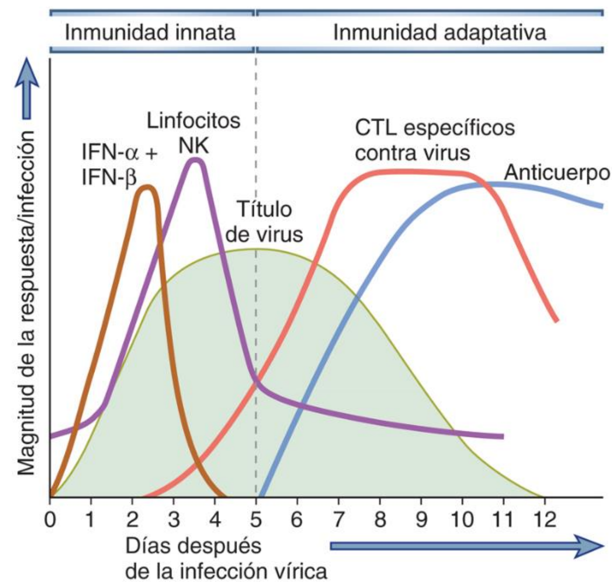


FIG. 10.6 Evolución temporal de las respuestas inmunitarias antivíricas. *CTL*, linfocito T citotóxico; *IFN-γ*, interferón γ. (Modificada de Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., et al., 2015. *Cellular and Molecular Immunology*, eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Las respuestas inmunitarias antivíricas requieren hasta 8 días para desarrollarse después de que el virus haya tenido tiempo de diseminarse. La **IgM** se produce en primer lugar y su producción indica una infección primaria. Los linfocitos T **CD4** y **CD8** activados están presentes 7-10 días después de la infección, lo que es aproximadamente el mismo tiempo que la IgG sérica. Durante la infección, el número de linfocitos T CD8 específicos contra el antígeno puede aumentar 100.000 veces. Los linfocitos T CD8 específicos contra el antígeno se mueven hacia el lugar de la infección y destruyen a las células infectadas por el virus. El reconocimiento y la unión a los complejos péptido-víricos MHC clase I promueven la destrucción apoptósica de las células diana, a través de la liberación de perforina y granzimas (para alterar la membrana celular) o de la fijación del ligando de Fas al Fas de la célula diana. La **IgG** y la **IgA** se producen 7-10 días después. La IgA secretora se produce en respuesta a un ataque vírico de las superficies de la mucosa en los orificios naturales del cuerpo (p. ej., los ojos, la boca y los sistemas respiratorio y digestivo). La resolución de la infección tiene lugar más adelante, cuando hay suficientes anticuerpos para neutralizar toda la progenie vírica o cuando la inmunidad celular ha sido capaz de alcanzar y eliminar todas las células infectadas. *Para la resolución de la mayoría de las infecciones por virus con envoltura y no citolíticos son necesarias respuestas mediadas por TH1 que destruyan la factoría vírica además de la neutralización mediante los anticuerpos contra el virus libre.*

Las infecciones víricas del encéfalo y el ojo pueden provocar daños importantes porque estos tejidos no pueden reparar el daño tisular y son **lugares con privilegio inmunitario.** Las respuestas TH1 se suprimen normalmente para evitar la importante destrucción tisular que acompaña a la inflamación extendida. Las respuestas TH17 y los neutrófilos especiales se inician contra el virus del herpes simple y otras infecciones víricas oculares.

En muchas infecciones víricas, dicha infección se expande, se propaga por el cuerpo e infecta el tejido diana (p. ej., encéfalo: encefalitis; hígado: hepatitis) antes de que se generen las respuestas de linfocitos T y de anticuerpos. Como resultado, la resolución de la infección expandida requiere una respuesta inmunitaria mayor y más intensa, lo que a menudo conlleva la inmunopatogenia y el daño tisular que provocan los síntomas de la enfermedad.

Ataque vírico secundario

En cualquier guerra, es más fácil eliminar a un enemigo si se conoce su origen y su identidad y si puede evitarse que establezca su posición. De igual forma, en el cuerpo humano, la inmunidad anterior, establecida por una infección o vacunación previas, hace posible una movilización rápida y específica de las defensas para evitar los síntomas de la enfermedad, promueve la rápida eliminación del virus y bloquea la propagación virémica desde el lugar primario de la infección hacia el tejido diana para evitar la enfermedad. Como resultado, un ataque vírico a una persona inmunizada suele ser asintomático. El anticuerpo y los linfocitos B y los linfocitos T de memoria están presentes en un huésped inmune para generar una respuesta anamnésica (de recuerdo) más rápida y extensa contra el virus. La IgA secretora antivírica se produce rápidamente para proporcionar una defensa importante contra la nueva infección a través de los orificios naturales del cuerpo, pero solo se produce de forma transitoria.

El huésped y los factores víricos, entre otros, determinan el resultado de la respuesta inmunitaria a la infección vírica. Los factores del huésped son el trasfondo génico, el estado inmunitario, la edad y el estado de salud general del sujeto. Los factores víricos son la cepa vírica, la dosis infecciosa y la vía de entrada. El tiempo necesario para iniciar la protección inmunitaria, la extensión de la respuesta, el nivel de control de la infección y el potencial inmunopatológico (v. cap. 37) consecuencia de la infección difieren después de una infección primaria y un nuevo ataque.

Mecanismos víricos para eludir las respuestas protectoras del huésped

Un factor importante en la virulencia de un virus es su capacidad para eludir la resolución inmunitaria. Los virus pueden evadir la resolución inmunitaria eludiendo la detección, impidiendo la activación o bloqueando la ejecución de la respuesta inmunitaria. En la tabla 10.3 se presentan ejemplos específicos. Muchos virus codifican proteínas especiales que suprimen las respuestas innata e inmunitaria.

Tabla 10.3

Ejemplos de evasión vírica de las respuestas inmunitarias

Mecanismo	Ejemplos de virus	Acción
RESPUESTA HUMORAL		
Oculto del anticuerpo	Virus herpes, retrovirus	Infección latente
	Virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, paramixovirus, VIH	Infección de célula a célula (formación de sincitios)
Variación antigénica	Lentivirus (VIH)	Cambio génico después de infección
	Virus de la gripe	Cambios genéticos anuales (deriva antigénica) Cambios pandémicos (salto antigénico)
Secreción de antígeno bloqueante	Virus de la hepatitis B	Antígeno de superficie de la hepatitis B
INTERFERÓN		
Bloqueo de producción	Virus de la hepatitis B	Inhibición de transcripción del IFN
	Virus de Epstein-Barr	Análogo a IL-10 (BCRF-1) que bloquea la producción de IFN-γ
Bloqueo de acción	Adenovirus	Inhibe la expresión de MHC; VA1 bloquea la activación del ARN bicatenario de la PKR inducida por el interferón
	Virus del herpes simple	Inactiva la PKR y activa la fosfatasa (PP1) para revertir la inactivación del factor de inicio para la síntesis de proteínas
FUNCIÓN DE CÉLULA INMUNITARIA		
Afectación de la función de la DC	Sarampión, hepatitis C	Inducción de IFN-β, que limita la función de la DC
Afectación de la función del linfocito	Virus del herpes simple	Impide la acción citolítica del linfocito T CD8
	VIH	Mata linfocitos T CD4 y altera los macrófagos
	Virus del sarampión	Supresión de linfocitos NK, T y B
Factores inmunodepresores	Virus de Epstein-Barr	BCRF-1 (similar a IL-10), supresión de respuesta de linfocitos TH1 CD4 cooperadores
REDUCCIÓN DE PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO		
Expresión reducida de MHC clase I	Adenovirus 12	Inhibición de transcripción del MHC clase I; proteína de 19 kDa (gen E3) se une a la cadena pesada del MHC clase I, lo que bloquea su paso a la superficie
	Citomegalovirus	La proteína H301 bloquea la expresión en la superficie de β_2-microglobulina y moléculas del MHC clase I
	Virus del herpes simple	La ICP47 bloquea el TAP, lo que impide la entrada del péptido en el RE y su unión a las moléculas del MHC clase I
INHIBICIÓN DE LA INFLAMACIÓN		
	Poxvirus, adenovirus	Bloqueo de la acción de la IL-1 o del factor de necrosis tumoral

ARN, ácido ribonucleico; *DC*, célula dendrítica; *ICP47*, proteína de célula infectada 47; *IFN*, interferón; *IL*, interleucina; *kDa*, kilodalton; *MHC I*, complejo principal de histocompatibilidad de clase I; *NK*, citolítico natural; *PKR*, proteína cinasa; *RE*, retículo endoplasmático; *TAP*, transportador asociado a producción de antígeno; *TH*, (linfocito) T cooperador; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Inmunopatogenia vírica

Los síntomas de muchas enfermedades víricas son la consecuencia de la acción de las citocinas o de respuestas inmunitarias exageradas. Los síntomas seudogripales de la gripe y cualquier virus que establece una viremia (p. ej., los arbovirus) que se producen durante el pródromo de la enfermedad se deben al interferón y otras respuestas de citocinas inducidas por el virus. Las interacciones del anticuerpo con grandes cantidades de antígeno vírico en la sangre, como ocurre con la infección por el virus de la hepatitis B, pueden dar lugar a enfermedades por inmunocomplejos. El exantema del sarampión, el daño tisular extenso del encéfalo asociado a la encefalitis por el virus del herpes simple (*-itis* significa «inflamación») y el daño tisular y los síntomas de la

hepatitis son el resultado de las respuestas inmunitarias celulares e inflamatorias. Las respuestas más intensas de los linfocitos NK y los linfocitos T en los adultos exacerban algunas enfermedades que son benignas en los niños, como la del virus de la varicela-zóster, la mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr y la infección por el virus de la hepatitis B. La falta de este tipo de respuesta en los niños les hace propensos a la infección crónica por el virus de la hepatitis B, porque la respuesta es insuficiente para destruir las células infectadas y resolver la infección.

Las infecciones víricas pueden ser el desencadenante inicial de la activación que permite al sistema inmunitario responder a sus propios antígenos o expresar proteínas que simulan proteínas del huésped para causar enfermedades autoinmunes. Una tormenta citocínica producida en respuesta a la gripe o a otra infección vírica puede superar la tolerancia periférica mediada por linfocitos Treg y permitir el inicio de una respuesta de linfocitos T antiantígenos propios, de anticuerpos o de linfocitos T CD8 en una persona que tenga una predisposición genética a una enfermedad autoinmune (tipo MHC).

Respuestas inmunitarias específicas contra los hongos

Las respuestas protectoras primarias a la infección por hongos se inician mediante la unión de glúcidos micóticos de la pared celular a los TLR y a la lectina dectina 1 y las proporcionan **los neutrófilos, los macrófagos y los péptidos antimicrobianos** (cuadro 10.5). Las **respuestas TH17 y TH1** del linfocito T CD4 estimulan las respuestas de neutrófilos y macrófagos. Los pacientes con deficiencias de neutrófilos o de estas respuestas mediadas por los linfocitos T CD4 (p. ej., pacientes con sida) son más proclives a estas infecciones micóticas (oportunistas). Las infecciones micóticas pueden mantenerse controladas, indetectables durante décadas, mediante respuestas inmunitarias y de neutrófilos inducidas por linfocitos T eficaces, solo para despertar ante una deficiencia de neutrófilos o linfocitos T y convertirse en mortales. Las defensinas y otros péptidos catiónicos pueden ser importantes en algunas infecciones micóticas (p. ej., mucormicosis, aspergilosis) y el óxido nítrico puede serlo contra *Cryptococcus* y otros hongos. La infección respiratoria por *Histoplasma* produce una infección intracelular de los macrófagos que desencadena respuestas inmunitarias granulomatosas similares a *M. tuberculosis*. El anticuerpo, como opsonina, puede facilitar la eliminación de los hongos, pero también puede producir reacciones de hipersensibilidad productoras de enfermedad. Los hongos y las esporas de hongos son un alérgeno frecuente e inductor de asma y alveolitis alérgica.

Cuadro 10.5 Resumen de respuestas antimicóticas

Los **péptidos antimicrobianos** producidos por células epiteliales, neutrófilos, macrófagos y otras células son una defensa primaria.
Los **neutrófilos** son muy importantes. Liberan especies reactivas del oxígeno y compuestos antimicóticos y fagocitan hongos.
Los **macrófagos** también son importantes.
Las respuestas **TH17** refuerzan la función neutrofílica y epitelial antimicótica y la producción de péptidos antimicrobianos, pero promueven la inflamación.
Las respuestas **TH1** refuerzan las funciones del macrófago, pero promueven la inflamación. La formación de granulomas es importante en las infecciones intracelulares *(Histoplasma)*.
Las respuestas **TH2** pueden bloquear, a través de la IgG y la IgA, la unión de los hongos y la acción de las toxinas, pero la IgE puede promover la alergia y el asma.

Ig, inmunoglobulina; *TH*, (linfocito) T cooperador.

Respuestas inmunitarias específicas contra los parásitos

Es difícil generalizar sobre los mecanismos de la inmunidad antiparasitaria porque hay muchos parásitos diferentes que tienen formas diferentes y residen en distintas localizaciones tisulares durante sus ciclos vitales (cuadro 10.6 y tabla 10.4). La estimulación de *los linfocitos T CD4 TH1, TH17, CD8 y las respuestas del macrófago son importantes en las infecciones intracelulares y las respuestas de neutrófilos, macrófagos y anticuerpos TH2 son importantes en los parásitos extracelulares de la sangre y los líquidos*. Las infecciones por helmintos (cestodos y nematodos) desencadenan la **IgE,** el **eosinófilo** y el **mastocito,** cuyas acciones son especialmente importantes para eliminarlas. La eficacia en el control de la infección puede depender de la respuesta que se ha iniciado en el huésped. La dominancia de una respuesta TH2 contra las infecciones por *Leishmania* da lugar a la inhibición de la activación TH1 de los macrófagos, a la incapacidad de eliminar los parásitos intracelulares y a un mal resultado. Esta observación proporcionó la base para descubrir que las respuestas TH1 y TH2 están separadas y son antagonistas. Los parásitos han desarrollado mecanismos sofisticados para evitar la eliminación inmunitaria y suelen producir infecciones crónicas.

Cuadro 10.6 Resumen de respuestas antiparasitarias

Son necesarias diferentes respuestas inmunitarias dependiendo de la naturaleza del parásito y de su estadio de replicación.
Muchos parásitos disponen de múltiples trucos para eludir las respuestas inmunitarias.
Las **respuestas TH2,** por medio de la IgG y la IgA, son importantes para evitar la unión del parásito al tejido, bloquear su unión y entrada en las células, activar el complemento y como opsoninas.
La IgE unida a los mastocitos y los eosinófilos se une al parásito y sus antígenos y libera histamina y sustancias tóxicas para promover su expulsión.

Las respuestas TH2 activan la secreción de moco en el colon para promover la expulsión.
Las **respuestas TH1** son especialmente importantes en las infecciones intracelulares *(Leishmania)* pero promueven la inflamación.
La formación de granulomas es importante en las infecciones intracelulares *(Schistosoma).*
Las **respuestas TH17** refuerzan la acción epitelial y neutrofílica contra los parásitos extracelulares.

Ig, inmunoglobulina; *TH*, (linfocito) T cooperador.

Tabla 10.4

Ejemplos de respuestas inmunitarias antiparasitarias

Parásito	Hábitat	Principal mecanismo efector del huésped[a]	Método de evitación
Trypanosoma brucei	Torrente sanguíneo	Anticuerpo + complemento	Variación antigénica
Género *Plasmodium*	Hepatocito, eritrocito	Anticuerpo, citocinas, TH1 para el hepatocito	Crecimiento intracelular, infección de eritrocito, variación antigénica
Toxoplasma gondii	Macrófago	Metabolitos del O_2, NO, enzimas lisosómicas (TH1)	Inhibición de fusión con lisosomas
T. cruzi	Muchas células	Metabolitos del O_2, NO, enzimas lisosómicas (TH1)	Escape al citoplasma, con lo que evita ser digerido en el lisosoma
Género *Leishmania*	Macrófago	Metabolitos del O_2, NO, enzimas lisosómicas TH1, no respuesta TH2	Afectación de estallido de O_2 y depuración de productos; evita la digestión
Trichinella spiralis	Intestino, sangre, músculo	Células mielocíticas, anticuerpo + complemento (TH2)	Enquistamiento en el músculo
Schistosoma mansoni	Piel, sangre, pulmones, vena portal	Células mielocíticas, anticuerpo + complemento (TH2)	Adquisición de antígenos del huésped como camuflaje; antígenos solubles e inmunocomplejos; antioxidantes
Wuchereria bancrofti	Sistema linfático	Células mielocíticas, anticuerpo + complemento (TH2)	Cutícula extracelular gruesa; antioxidantes
Helmintos	Intestino	IgE	Cutícula extracelular

IgE, inmunoglobulina E; *NO*, óxido nítrico; *TH*, (linfocito) T cooperador.

[a] El anticuerpo es el más importante para los microorganismos patógenos extracelulares. La inmunidad celular (respuesta TH1) es la más importante para los microorganismos patógenos intracelulares.

Adaptada de Roitt, I., Brostoff, J., Male, D., et al., 1996. *Immunology*, fourth ed. Mosby, St. Louis, MO.

Los **macrófagos** fagocitan los parásitos extracelulares, como *Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii* y el género *Leishmania*. El **anticuerpo** puede facilitar la absorción (opsonización) de los parásitos. Los parásitos pueden replicarse en el macrófago y esconderse de la siguiente detección inmunitaria a menos que las respuestas TH1 activen el macrófago. La destrucción de los parásitos ocurre después de la activación del macrófago por el IFN-γ o el TNF-α y de la inducción de los **mecanismos de destrucción que dependen del oxígeno** (peróxido, superóxido y óxido nítrico).

La producción de TH1 del IFN-γ y la activación de los macrófagos también son esenciales para la defensa contra los protozoos intracelulares y para el desarrollo de los **granulomas** alrededor de los huevos de *Schistosoma mansoni* y los helmintos en el hígado. El granuloma protege al hígado de las toxinas producidas por los huevos. Sin embargo, el granuloma también provoca fibrosis que puede interrumpir la irrigación sanguínea venosa a porciones del hígado, lo que provoca hipertensión y cirrosis.

Los **neutrófilos** fagocitan y destruyen los parásitos extracelulares a través de mecanismos que dependen del oxígeno y de otros que no dependen de él. Los **eosinófilos** se localizan cerca de los parásitos, se fijan a la IgG o la IgE de la superficie de las larvas o los gusanos (p. ej., helmintos, *S. mansoni* y *Trichinella spiralis*), se desgranulan fundiendo sus gránulos intracelulares con las membranas plasmáticas y liberan la **proteína principal básica** al espacio intercelular. La proteína principal básica es tóxica para los parásitos.

En las infecciones por helmintos, son muy importantes la IL-4 y las citocinas producidas por las células epiteliales, las ILC2 y los linfocitos T CD4 TH2 que estimulan la producción de IgE y activan a los mastocitos (fig. 10.7). La IgE unida a los receptores para el Fc en los mastocitos dirige las células hacia los antígenos del parásito infectante. En la luz del intestino, la unión del antígeno y el entrecruzado de la IgE en la superficie del mastocito estimulan la liberación de histamina y de sustancias tóxicas para el parásito. Las respuestas TH2 también promueven la secreción de moco para cubrir y promover la expulsión del gusano.

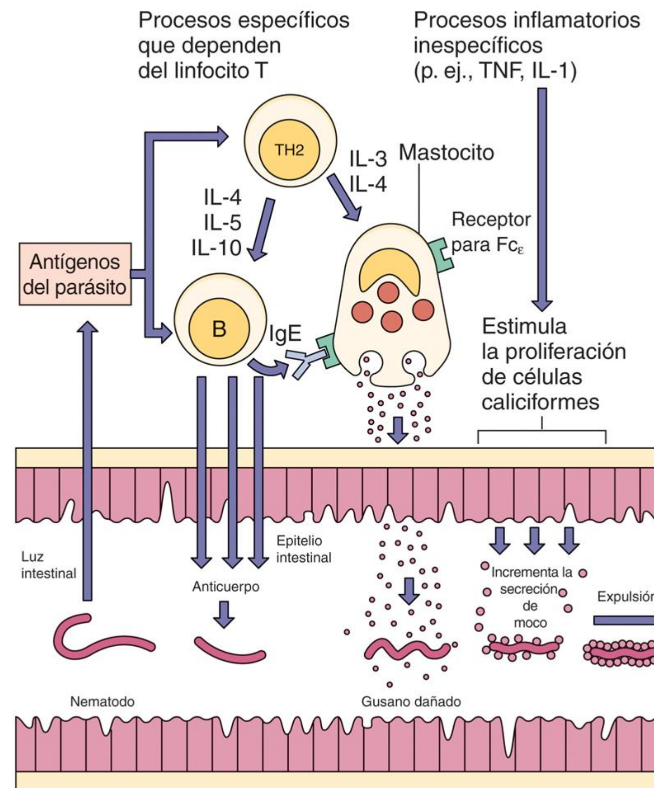


FIG. 10.7 Eliminación de los nematodos del intestino. Las respuestas TH2 son importantes para estimular la producción de anticuerpos. El anticuerpo puede dañar al gusano. La unión del antígeno a la inmunoglobulina E *(IgE)* unida a los mastocitos provoca la liberación de histamina y de sustancias tóxicas. El incremento en la secreción de moco también promueve la expulsión. *IL*, interleucina; *TH*, (linfocito) T cooperador; *TNF*, factor de necrosis tumoral. (De Roitt, I., Brostoff, J., Male, D., et al., 1996. *Immunology*, fourth ed. Mosby, St. Louis, MO.)

El anticuerpo IgG también desempeña una función importante en la inmunidad antiparasitaria, como opsonina y como activador del complemento en la superficie del parásito.

El paludismo supone un reto interesante para la respuesta inmunitaria. Los anticuerpos protectores se dirigen hacia las proteínas de anclaje y otras proteínas de la superficie, pero estas son diferentes en cada uno de los estados del desarrollo del parásito. Las respuestas TH1 y los CTL pueden ser importantes durante las fases hepáticas de la infección. En el eritrocito, el parásito se esconde del anticuerpo y los CTL no pueden reconocerlo, pero puede estimular las respuestas de linfocitos NK y linfocitos NKT. Las citocinas, especialmente el TNF-α, producidas por estas células promueven la protección, pero también lesiones inmunopatogénicas. Los inmunocomplejos que contienen componentes palúdicos y detritus celulares liberados de la lisis del eritrocito pueden obstruir los capilares pequeños y activar las reacciones de hipersensibilidad del tipo II (v. más adelante) y promover el daño tisular inflamatorio.

Evasión de los mecanismos inmunitarios por los parásitos

Los parásitos de los animales han desarrollado unos mecanismos extraordinarios para establecer infecciones crónicas en el huésped vertebrado (v. tabla 10.4). Estos mecanismos son el crecimiento intracelular, la inactivación de la acción lítica de los fagocitos, la liberación del antígeno bloqueante (p. ej., *T. brucei, Plasmodium falciparum*), el cambio de la apariencia antigénica y el desarrollo de quistes (p. ej., protozoos: *Entamoeba histolytica;* helmintos: *T. spiralis*) para limitar el acceso de la respuesta inmunitaria. Los tripanosomas africanos pueden reordenar los genes de su antígeno superficial (glucoproteína superficial variable), que cambia su apariencia antigénica. Los esquistosomas pueden cubrirse a sí mismos con antígenos del huésped, entre ellos las moléculas del MHC.

Otras respuestas inmunitarias

Las **respuestas antitumorales** y el **rechazo de los trasplantes tisulares** (animación 10) están principalmente mediados por la respuesta inmunitaria TH1. Los linfocitos T citolíticos CD8 reconocen y destruyen tumores que expresan péptidos de proteínas embrionarias, proteínas mutadas u otras proteínas de moléculas del MHC clase I (vía endógena de presentación de péptidos). Las células tumorales pueden expresar de modo inapropiado estas proteínas y puede que las respuestas inmunitarias del huésped no las toleren. Las respuestas antitumorales se suprimen por la sobreexpresión de moléculas inhibidoras del punto de control sobre la célula tumoral, como PD-L1 y PD-L2, que se unen a PD-1, lo que impide la destrucción por linfocitos T citolíticos. Las respuestas inmunosupresoras de curación (remodelación tisular y angiogénesis) de los macrófagos M2 también se estimulan por los tumores.

El rechazo por el linfocito T de los **aloinjertos** empleados para los trasplantes tisulares está desencadenado por el reconocimiento de los péptidos de proteínas del injerto y del antígeno MHC I del injerto. Los anticuerpos contra antígenos extraños también pueden provocar el rechazo al activar al complemento y la destrucción del injerto por CCDA. Además del rechazo por el huésped del tejido trasplantado, las células del donante de una transfusión sanguínea o un trasplante tisular pueden iniciar una respuesta contra el nuevo huésped en una **respuesta de injerto contra huésped.** Una prueba de laboratorio de la activación y crecimiento de los linfocitos T en una respuesta de este tipo es la **reacción de mezcla de linfocitos.**

Inmunopatogenia

Respuestas de hipersensibilidad

Una vez activada, la respuesta inmunitaria algunas veces es difícil de controlar y provoca daño tisular. Las reacciones de hipersensibilidad son responsables de muchos de los síntomas asociados a las infecciones microbianas. Las reacciones de hipersensibilidad les ocurren a las personas con una inmunidad establecida frente al antígeno. *El mediador y la evolución temporal* distinguen principalmente los cuatro tipos de respuestas de hipersensibilidad (tabla 10.5). Los tipos I a III son respuestas mediadas por anticuerpos y el tipo IV por células.

Tabla 10.5

Reacciones de hipersensibilidad

Tipo de reacción	Tiempo de comienzo	Características clave	Efectos beneficiosos	Efectos patológicos
Tipo I	<30 min	Desencadenado por antígeno soluble, liberación de mediadores vasoactivos dependiente de IgE seguida de reacción de fase tardía	Respuestas antiparasitarias y neutralización de toxina	Alergias localizadas (p. ej., fiebre del heno, asma) Anafilaxis sistémica
Tipo II	<8 h	Anticuerpo unido a célula que promueve citotoxicidad mediada por C′; unión del anticuerpo y modulación de función del receptor	Lisis directa y fagocitosis de bacterias extracelulares y otros microorganismos sensibles	Destrucción de eritrocitos (p. ej., reacción transfusional, enfermedad Rh) Daño tisular específico de órgano en algunas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Goodpasture)
Tipo III	<8 h	Complejos antígeno-anticuerpo solubles activan el C′	Reacción inflamatoria aguda en el lugar de microorganismos extracelulares y su eliminación	Reacción de Arthus (localizada) Enfermedad del suero y reacciones a fármacos (generalizadas) Enfermedades autoinmunitarias sistémicas
Tipo IV	24-72 h (aguda); >1 semana (crónica)	El antígeno proteico fagocitado presentado a los linfocitos T CD4 activa los macrófagos y la inflamación	Protección contra la infección por hongos, bacterias intracelulares y virus	Aguda: dermatitis de contacto, prueba cutánea de la tuberculosis Crónica: formación de granuloma

Ig, inmunoglobulina.

La **hipersensibilidad del tipo I** está provocada por la **IgE** y se asocia a las **reacciones alérgicas, atópicas** y **anafilácticas** (fig. 10.8; animación 11). Las reacciones alérgicas mediadas por la IgE son reacciones de inicio rápido. La IgE se une a los receptores para el Fc en los mastocitos y convierte a la superficie celular en receptora para los antígenos **(alérgenos).** El entrecruzamiento de diversas moléculas de IgE en la superficie celular por un alérgeno (p. ej., polen) desencadena la desgranulación, lo que libera **sustancias quimiotácticas** (quimiocinas, leucotrienos) para atraer eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares; **activadores** (histamina, factor activador de las plaquetas, triptasa, cininogenasa y citocinas) para promover la vasodilatación y el edema; y **espasmógenos** (histamina, prostaglandina D_2 y leucotrienos) que afectan directamente al músculo liso bronquial y promueven la secreción de moco. Después de 8 a 12 horas se produce una reacción tardía debida a la infiltración de los eosinófilos y los linfocitos T CD4 y al refuerzo citocínico de la inflamación. La desensibilización (vacunas de la alergia) produce IgG que se une al alérgeno y evita que el alérgeno se una a la IgE.

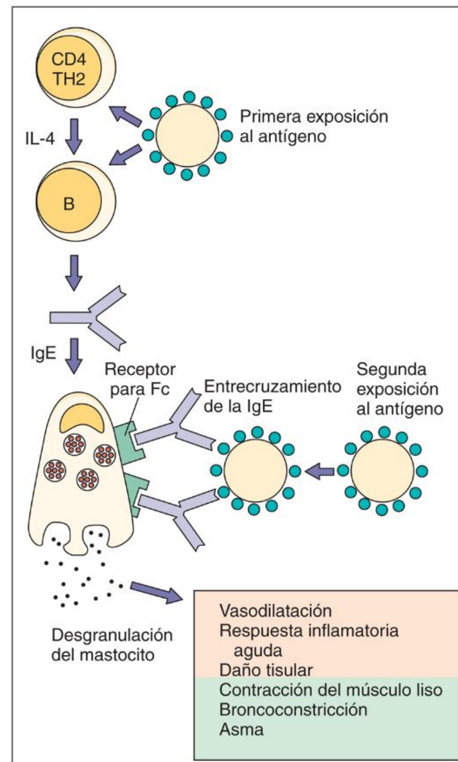


FIG. 10.8 Hipersensibilidad del tipo I: reacciones atópicas y anafilácticas mediadas por la inmunoglobulina E *(IgE)*. La IgE producida en respuesta al ataque inicial se fija a los receptores para la Fc situados en los mastocitos y los basófilos. La unión del alérgeno a las IgE de la superficie celular y su entrecruzamiento promueven la liberación de histamina y prostaglandinas de los gránulos que producen los síntomas. Son ejemplos la fiebre del heno, el asma, la alergia a la penicilina y la reacción a las picaduras de abeja. *IL*, interleucina; *TH*, (linfocito) T cooperador.

La **hipersensibilidad del tipo II** está provocada por la **fijación del anticuerpo a las moléculas de la superficie celular.** El anticuerpo puede promover respuestas citolíticas por la **vía clásica de la cascada del complemento** o por CCDA (fig. 10.9). Estas reacciones ocurren tan solo 8 horas después de un trasplante de tejido o de sangre o como parte de una enfermedad crónica. Algunos ejemplos de estas reacciones son la anemia hemolítica autoinmunitaria y el síndrome de Goodpasture (daño de la membrana basal del pulmón y el riñón). Otro ejemplo es la enfermedad hemolítica de los recién nacidos, que se produce cuando los anticuerpos IgG maternos generados durante la primera gestación contra un factor proteico Rh incompatible en los eritrocitos fetales atraviesan la placenta y dañan a un segundo lactante (incompatibilidad Rh).

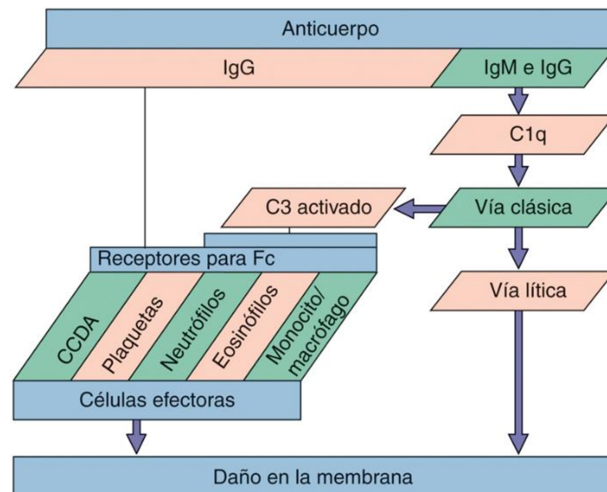


FIG. 10.9 Hipersensibilidad del tipo II: mediada por anticuerpos unidos a la célula y complemento. La activación del complemento promueve el daño celular directo a través de la cascada del complemento y la activación de las células efectoras. Son ejemplos el síndrome de Goodpasture, la respuesta al factor Rh en los recién nacidos y las endocrinopatías inmunitarias. *CCDA*, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; *Ig*, inmunoglobulina.

La activación del anticuerpo contra el receptor o la inhibición de las funciones efectoras también se consideran una respuesta del tipo II. La miastenia grave está causada por anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina en las neuronas, la enfermedad de Graves se produce por la estimulación por el anticuerpo del receptor para la tirotropina, mientras que algunas formas de diabetes pueden producirse porque los anticuerpos bloquean el receptor para la insulina.

Las respuestas de **hipersensibilidad del tipo III** se producen por la activación del **complemento** por los **inmunocomplejos** (fig. 10.10). En presencia de una abundancia de antígeno soluble en el torrente sanguíneo, se forman complejos antígeno-anticuerpo grandes, que se quedan atrapados en los capilares (especialmente en el riñón) y entonces inician la cascada del complemento por la vía clásica. La activación de la cascada del complemento inicia las reacciones inflamatorias. Las enfermedades por inmunocomplejos pueden estar provocadas por infecciones (p. ej., hepatitis B, paludismo, endocarditis infecciosa estafilocócica, glomerulonefritis asociada al estreptococo del grupo A), antígenos víricos (p. ej., panarteritis nudosa inducida por antígeno de superficie de la hepatitis B), autoinmunidad (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) o inhalación persistente del antígeno (p. ej., antígenos de mohos, plantas o animales). Por ejemplo, el pulmón de granjero (una neumonitis) se debe a la unión de IgG preformada a esporas de mohos en los alvéolos, tras la inhalación a partir del heno. Pueden inducirse reacciones de hipersensibilidad del tipo III en personas sensibilizadas previamente mediante la inyección intradérmica de un antígeno para provocar la **reacción de Arthus,** que es una reacción cutánea caracterizada por eritema y edema. Las vacunaciones anuales de refuerzo contra la gripe suelen desencadenar una reacción de Arthus en el lugar de la vacuna debido a la presencia de anticuerpos producidos tras la vacunación en el año anterior. La enfermedad del suero, la alveolitis extrínseca alérgica (una reacción a la inhalación del antígeno micótico) y la glomerulonefritis se originan por reacciones de hipersensibilidad del tipo III. Puede producirse una enfermedad del suero después de recibir una inmunoglobulina de origen animal (p. ej., contra veneno de serpiente) en múltiples ocasiones.

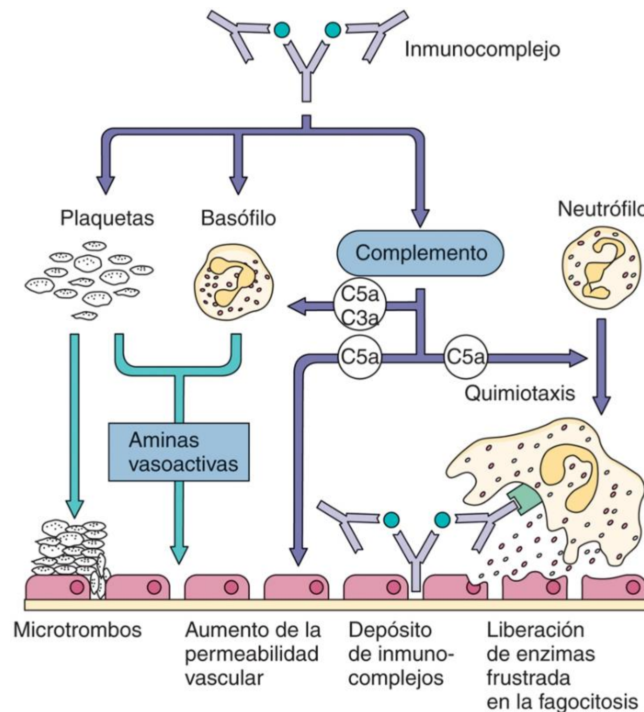


FIG. 10.10 Hipersensibilidad del tipo III: mediada por inmunocomplejos. Los inmunocomplejos pueden quedar atrapados en el riñón y en cualquier parte del cuerpo, y pueden activar el complemento y promover la inflamación. Son ejemplos la enfermedad del suero, la nefritis asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis B y la reacción de Arthus.

Las respuestas de **hipersensibilidad del tipo IV (reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR)** están **mediadas por linfocitos T** (fig. 10.11 y tabla 10.6). Generalmente se tarda de 24 a 48 horas en presentar el antígeno a los **linfocitos T circulantes,** para que estos se desplacen hasta el lugar y después **activen a los neutrófilos y macrófagos** para inducir la inflamación. La HTR es responsable de la **dermatitis de contacto** (p. ej., cosméticos, níquel) y de la respuesta a la hiedra venenosa. La inyección intradérmica del **antígeno de la tuberculina** (derivado purificado proteínico) produce como respuesta un edema duro que alcanza su punto máximo a las 48 o 72 horas de la inyección y es indicativa de la exposición anterior a *M. tuberculosis* (fig. 10.12). La hipersensibilidad granulomatosa se produce con la tuberculosis, la lepra, la esquistosomiasis, la sarcoidosis y la enfermedad de Crohn. Los **granulomas** se forman en respuesta a la estimulación continua por el crecimiento intracelular de *M. tuberculosis*. Estas estructuras están formadas por células epitelioides creadas a partir de los macrófagos activados de forma crónica, células epitelioides fusionadas (células gigantes multinucleadas) rodeadas por linfocitos y fibrosis provocada por el depósito de colágeno procedente de los fibroblastos. Los granulomas restringen la propagación de *M. tuberculosis* siempre que los linfocitos T CD4 puedan proporcionar IFN-γ.

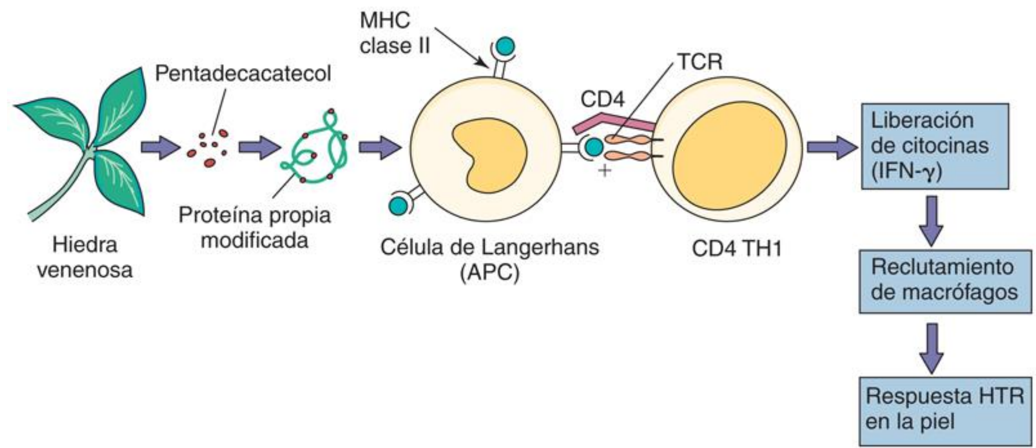


FIG. 10.11 Hipersensibilidad del tipo IV: hipersensibilidad de tipo retardado *(HTR)* mediada por linfocitos T CD4 *(TH1)*. En este caso, las proteínas propias modificadas por sustancias químicas se procesan y los péptidos se presentan mediante células presentadoras de anticuerpos *(APC)* a los linfocitos T CD4 de memoria que circulan a través de la piel, se activan y liberan citocinas (entre ellas, el interferón γ *[IFN-γ]*) que promueven la inflamación. Otros ejemplos de HTR son la respuesta a la tuberculina (prueba con derivado proteínico purificado) y la reacción a los metales, como el níquel. *MHC I*, complejo principal de histocompatibilidad de clase II; *TCR*, receptor del linfocito T; *TH*, (linfocito) T cooperador.

Tabla 10.6

Características importantes de los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad retardada

Tipo	Tiempo de la reacción	Aspecto clínico	Aspecto histológico	Antígeno
Jones-Mote	24-48 h	Tumefacción cutánea	Basófilos, linfocitos, células mononucleares	Antígeno intradérmico: reacción a PPD u otro antígeno proteínico
Tuberculina	48 h	Induración local y tumefacción con o sin fiebre	Células mononucleares, linfocitos y monocitos, macrófagos reducidos	Dérmico: tuberculina (PPD), micobacterias y leishmanias
Contacto	48 h	Eccema	Células mononucleares, edema, epidermis elevada	Epidérmico: níquel, goma, hiedra venenosa
Granulomatosa	4 semanas	Induración cutánea	Granuloma de células epitelioides, células gigantes, macrófagos, fibrosis con o sin necrosis	Antígeno o complejos antígeno-anticuerpo persistentes en macrófagos o «no inmunológico» (p. ej., polvo de talco)

PPD, derivado proteico purificado.

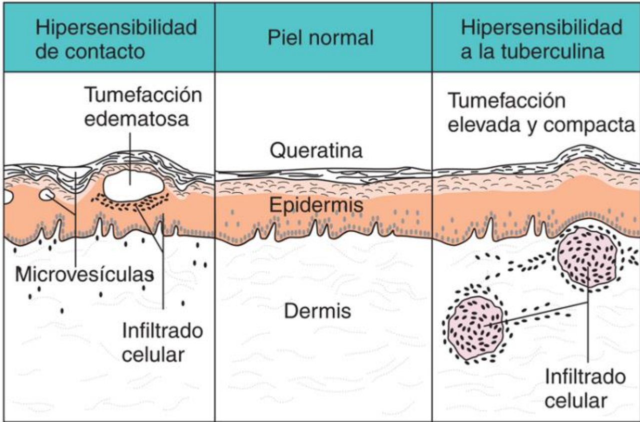


FIG. 10.12 Respuestas de hipersensibilidad de contacto y a la tuberculina. Estas respuestas del tipo IV son celulares, pero difieren en el sitio de la infiltración celular y en los síntomas. La hipersensibilidad de contacto se produce en la epidermis y da lugar a la formación de ampollas; la hipersensibilidad a la tuberculina se produce en la dermis y se caracteriza por edema.

Tormenta de citocinas

La septicemia, el síndrome del *shock* tóxico mediado por toxinas (p. ej., inducido por la toxina del síndrome del *shock* tóxico de *Staphylococcus*), algunas infecciones víricas (p. ej., síndrome respiratorio agudo grave) y la gripe, y la enfermedad de injerto contra huésped inducen una potente estimulación de las respuestas innata e inmunitaria, lo que produce cantidades excesivas de citocinas que alteran la fisiología corporal. Las consecuencias son una alteración regulatoria multiorgánica, el exantema, la fiebre y el *shock*. Los **superantígenos** se unen a los TCR y a las moléculas del MHC II en las APC para activar a más del 20% de los linfocitos T CD4. Esto desencadena una liberación descontrolada de citocinas que producen los macrófagos y los linfocitos T hasta que los linfocitos T mueren por apoptosis. Las bacterias, las endotoxinas o los virus en la sangre pueden promover la producción de grandes cantidades de citocinas en la fase aguda e interferones del tipo 1 en las pDC, y ciertos virus son activadores muy potentes del interferón y de la producción de citocinas. Durante las tormentas de citocinas se producen grandes cantidades de TNF-α. El TNF-α puede promover procesos inflamatorios, como el incremento de la fuga vascular y la activación de los neutrófilos, que pueden ser beneficiosos a nivel local, pero a nivel sistémico ocasionarán fiebre, escalofríos, dolor, estimulación de las vías de la coagulación, elevación de las enzimas hepáticas, pérdida de apetito, aumento del metabolismo, pérdida de peso, aumento de la permeabilidad vascular y posiblemente *shock*.

Respuestas autoinmunitarias

Normalmente una persona se hace tolerante a sus propios antígenos durante el desarrollo de los linfocitos T y los linfocitos B y gracias a los linfocitos Treg. La autoinmunidad puede deberse a cualquiera de los siguientes motivos: la superación de la tolerancia inducida por los Treg por una producción excesiva de citocinas (p. ej., tormenta citocínica, lupus eritematoso sistémico), la reactividad cruzada con antígenos microbianos (p. ej., la infección por estreptococos del grupo A, la fiebre reumática), la activación policlonal de los linfocitos inducida por tumores o infecciones (p. ej., el paludismo, la infección por el virus de Epstein-Barr), una predisposición génica a la presentación de péptidos autoantigénicos en moléculas del MHC, o la falta de tolerancia a antígenos específicos.

Las enfermedades autoinmunes se producen por reacciones de hipersensibilidad iniciadas por autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos. Las personas con ciertos antígenos del MHC tienen un riesgo mayor de sufrir respuestas autoinmunitarias (p. ej., HLA-B27: artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante) por su capacidad de unirse a péptidos propios y presentarlos. Una vez iniciadas se establece un ciclo entre las APC, sobre todo los linfocitos B, y los linfocitos T, que producen citocinas para promover la inflamación, el daño tisular y más antígenos propios. Las respuestas TH17 y TH1 son responsables de la artritis reumatoide y otras enfermedades.

Inmunodeficiencia

La inmunodeficiencia puede producirse por deficiencias génicas, inanición, inmunodepresión inducida por fármacos (p. ej., tratamientos con esteroides, quimioterapia oncológica, supresión quimioterapéutica del rechazo de un injerto tisular), cáncer (especialmente de células inmunitarias) o enfermedades (p. ej., sida) y ocurre de forma natural en los recién nacidos y en las mujeres embarazadas. Las deficiencias en las respuestas protectoras específicas ponen al paciente en riesgo alto de sufrir una enfermedad grave provocada por microorganismos infecciosos que deberían controlarse con esa respuesta (tabla 10.7). Estos «experimentos naturales» ilustran la importancia de las respuestas específicas en el control de las infecciones específicas.

Tabla 10.7

Infecciones asociadas a defectos de las respuestas inmunitarias

Defecto	Microorganismo patógeno
Inducción por medios físicos (p. ej., quemaduras, traumatismos)	*Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* *S. epidermidis* *Streptococcus pyogenes* Género *Aspergillus* Género *Candida*
Esplenectomía	Bacterias encapsuladas y hongos
Defectos de granulocito y monocito en movimiento, fagocitosis o actividad citolítica o reducción del número de células (neutropenia)	*S. aureus* *S. pyogenes* *S. pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Escherichia coli* Género *Klebsiella* *P. aeruginosa* Género *Nocardia* Género *Aspergillus* Género *Candida*
Componentes individuales del sistema del complemento	*S. aureus* *S. pneumoniae* Género *Pseudomonas* Género *Proteus* Género *Neisseria*

Linfocitos T	Virus herpes (VHS, VEB, CMV, VHH6, VHH7, VHH8) Poliomavirus (JC, BK) *Listeria monocytogenes* Género *Mycobacterium* Género *Nocardia* Género *Aspergillus* Género *Candida* *Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* *Pneumocystis jirovecii* *Toxoplasma* *Strongyloides stercoralis*
Linfocitos B	Enterovirus *S. aureus* Género *Streptococcus* *H. influenzae* *Neisseria meningitidis* *E. coli* *Giardia lamblia* *P. jirovecii*
Inmunodeficiencia combinada	Véanse los microorganismos patógenos presentados en defectos de linfocitos T y B

CMV, citomegalovirus; *VEB*, virus de Epstein-Barr; *VHH*, virus del herpes humano; *VHS*, virus del herpes simple.

Inmunodepresión

El tratamiento inmunodepresor es importante para reducir las respuestas inflamatorias o inmunitarias excesivas o para evitar el rechazo de los trasplantes tisulares en los linfocitos T. El ácido acetilsalicílico y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se dirigen contra la ciclooxigenasa que genera las prostaglandinas inflamatorias (p. ej., PGD_2) y el dolor. Otros **tratamientos antiinflamatorios** se dirigen contra la producción y la acción de citocinas. Los corticoides evitan su producción por los macrófagos y pueden ser tóxicos para los linfocitos T. Las formas solubles del receptor para el TNF-α y el anticuerpo contra el TNF-α pueden usarse para bloquear la unión del TNF-α a su ligando y evitar su acción. Los anticuerpos contra IL-12, IL-23, IL-1 y otras citocinas, así como las proteínas de adhesión en los linfocitos T o las APC pueden bloquear la activación del linfocito T de las respuestas inflamatorias y otros tipos de respuestas. El **tratamiento inmunodepresor para los trasplantes** inhibe generalmente la acción o provoca la lisis de los linfocitos T. La ciclosporina, el tacrolimús (FK-506) y la rapamicina evitan la activación de los linfocitos T (v. fig. 9.3). Los anticuerpos contra el ligando del CD40 y la IL-2 evitan la activación de los linfocitos T, mientras que el anti-CD3 promueve la lisis de los linfocitos T para suprimir las respuestas de estos. Los tratamientos contra el TNF-α y otros tratamientos eliminadores incrementan el riesgo de enfermedad por *M. tuberculosis* y los anticuerpos contra la molécula de adhesión celular integrina α4 incrementan el riesgo de reactivar la enfermedad por el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva).

Deficiencias hereditarias del complemento e infección microbiana

Las **deficiencias** hereditarias de **C1q, C1r, C1s, C4** y **C2** se asocian a defectos en la activación de la vía clásica del complemento que llevan a una mayor predisposición a las infecciones por estafilococos y estreptococos piógenos (que producen pus) (fig. 10.13). Una **deficiencia de C3** da lugar a un defecto en la activación de todas las vías, lo que también produce una incidencia mayor de infecciones piógenas. Los **defectos de la properdina** afectan a la activación de la vía alternativa, lo que también origina un incremento de la predisposición a las infecciones piógenas. Finalmente, las **deficiencias de C5 a C9** se asocian a una destrucción celular defectuosa, lo que incrementa la predisposición a las infecciones diseminadas por especies de *Neisseria*.

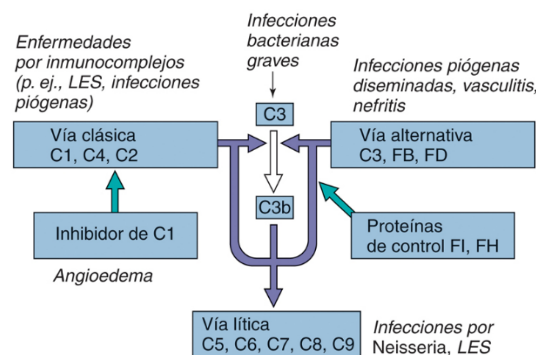


FIG. 10.13 Consecuencias de las deficiencias en las vías del complemento. Una deficiencia en la activación o el control del complemento puede conducir a la enfermedad. La incapacidad de producir fragmentos C3 o C5 compromete el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, la opsonización y la eliminación de las bacterias y proteínas, así como la activación de los linfocitos B. El déficit de inhibidores permite la activación inadecuada y la inflamación. *LES*, lupus eritematoso sistémico.

Defectos en la acción fagocítica

Las personas con fagocitos defectuosos son más propensas a las infecciones bacterianas pero no a las infecciones por virus o protozoos (fig. 10.14). La relevancia clínica de la destrucción dependiente del oxígeno se demuestra en la **enfermedad granulomatosa crónica** de los niños que no tienen enzimas (p. ej., nicotinamida adenina dinucleótido fosfato [NADPH] oxidasa) para producir aniones superóxido. Aunque la fagocitosis es normal, estos niños tienen alterada su capacidad de oxidar el NADPH y destruir las bacterias o los hongos a través de la vía oxidativa. En pacientes con el **síndrome de Chédiak-Higashi,** los gránulos de los neutrófilos se fusionan cuando las células son inmaduras en la médula ósea. Así, los neutrófilos de estos pacientes pueden fagocitar a las bacterias, pero su capacidad para destruirlas ha disminuido en gran medida. Se forman granulomas alrededor del fagocito infectado para controlar la infección. Las **personas asplénicas** tienen riesgo de infección por microorganismos encapsulados porque les falta el mecanismo de filtración de los macrófagos del bazo. En la figura 10.14 se muestran otras deficiencias.

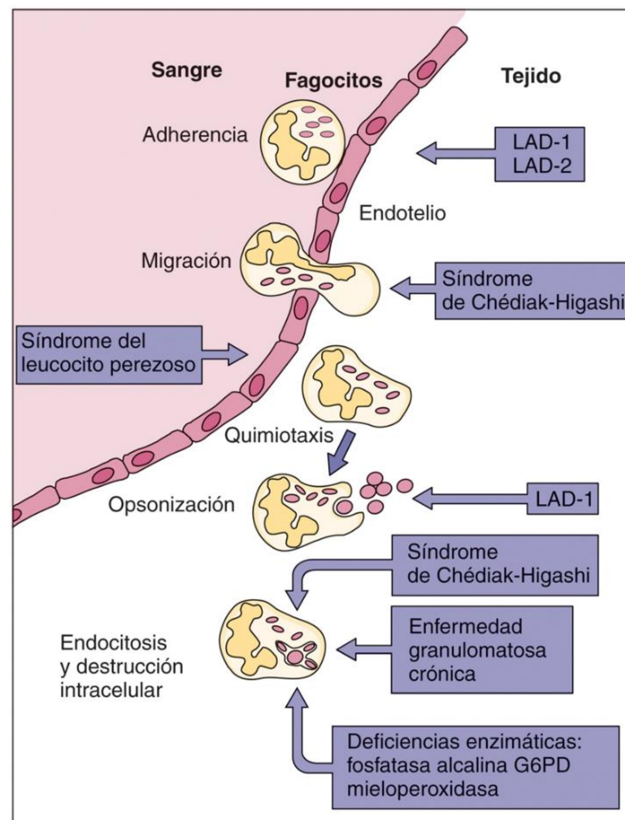


FIG. 10.14 Consecuencias de la disfunción de los fagocitos. La incapacidad para detectar, acceder a una infección, ligar, interiorizar bacterias o matar las interiorizadas aumenta la predisposición a enfermedades graves producidas por bacterias y hongos. *G6PD*, glucosa-6-fosfato- deshidrogenasa; *LAD-1*, deficiencia de adhesión del leucocito 1.

Deficiencias en las respuestas inmunitarias específicas contra antígenos

Las personas que carecen de la **función del linfocito T** son propensas a las **infecciones oportunistas** por: 1) virus, especialmente los virus con envoltura y no citolíticos y las recurrencias de virus que determinan infecciones latentes; 2) bacterias extracelulares; 3) hongos, y 4) algunos parásitos. Las deficiencias de linfocitos T también pueden evitar la maduración de las respuestas del linfocito B frente al anticuerpo. Las deficiencias del linfocito T pueden originarse por trastornos genéticos (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia ligado al cromosoma X, enfermedad de Duncan, síndrome de DiGeorge) (tabla 10.8), una infección (p. ej., VIH y sida), quimioterapia oncológica o tratamiento inmunosupresor para trasplantes tisulares.

Tabla 10.8

Inmunodeficiencias de linfocitos

Trastorno	N.° de linfocitos T	Función de linfocitos T	N.° de linfocitos B	Anticuerpos séricos	Incidencia[a]
ALX, síndrome de Bruton	✓	✓	↓↓	↓	Infrecuente
Deficiencia de RAG1 o RAG2	↓↓	↓↓	↓↓	Ninguno	Infrecuente
IDCG-X	↓↓	↓	✓	↓	Infrecuente
LPX, síndrome de Duncan	✓	↓	✓	✓ o ↓	Infrecuente
Híper-IgM ligado al X (mutación de CD40 o CD40L)	✓	↓	✓	IgM↑↑ No IgG, IgE ni IgA	Infrecuente
Síndrome de Wiskott-Aldrich	✓	↓	✓	↓	Infrecuente
IDCG: deficiencia de ADA o PNP	↓↓	↓↓	↓	↓	Muy infrecuente
Deficiencia de HLA	↓	↓	✓	Mala respuesta a Ag	Muy infrecuente
Ataxia telangiectasia	↓	↓	✓	IgE↓, IgA↓, IgG2↓	Poco frecuente
Síndrome de DiGeorge	↓↓	↓	✓	IgG↓, IgE↓, IgA↓	Muy infrecuente
Deficiencia de IgA	✓	✓	✓	IgA↓	Frecuente

[a] Incidencia aproximada: muy infrecuente = < 10^{-6}; infrecuente = 10^{-5} a 10^{-6}; frecuente = 10^{-2} a 10^{-3}.

✓, normal; ↑, aumentado; ↓, reducido o defectuoso; *ADA*, adenosina desaminasa; *Ag*, antígeno; *ALX*, agammaglobulinemia ligada al X; *HLA*, antígeno leucocítico humano; *IDCG-X*, inmunodeficiencia combinada grave ligada al X; *Ig*, inmunoglobulina; *LPX*, (síndrome) linfoproliferativo ligado al X; *PNP*, purina nucleósido fosforilasa; *RAG*, gen activador de la recombinación.

Modificada de Brostoff, J., Male, D.K., 1994. *Clinical Immunology: An Illustrated Outline*. Mosby, St. Louis, MO.

La respuesta de linfocitos T de los **recién nacidos** es deficiente, pero se complementa con la IgG materna. Las respuestas TH1 insuficientes y el déficit resultante de IFN-γ hacen que tengan un riesgo alto de infecciones por virus herpes. De igual forma, las respuestas inflamatorias e inmunitarias celulares menos pronunciadas de los **niños** disminuyen la gravedad (en comparación con los adultos) del herpes (p. ej., mononucleosis infecciosa, varicela) y de las infecciones por el virus de la hepatitis B, pero incrementan la posibilidad de establecer una infección crónica por el virus de la hepatitis B debido a su resolución incompleta. El embarazo también induce medidas inmunodepresoras para evitar el rechazo del feto (un tejido extraño).

Las **deficiencias del linfocito B** pueden provocar que no se produzcan anticuerpos (hipogammaglobulinemia), que no se produzca el cambio de clase o no puedan producirse subclases específicas de anticuerpos. Las personas con deficiencias en la producción de anticuerpos son muy propensas a las **infecciones bacterianas.** La deficiencia de IgA, que se da en 1 de 700 personas de raza blanca, da lugar a una propensión mayor a las **infecciones respiratorias.**

Bibliografía

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, et al. *Cellular and Molecular Immunology*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Alcami A, Koszinowski UH. Viral mechanisms of immune evasion. *Trends Microbiol*. 2000;8:410–418.

Andreakos E, Zanoni I, Galani IE. Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. *Curr Opin Immunol*. 2019;56:67–75: https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.10.007.

DeFranco AL, Locksley RM, Robertson M. *Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2007.

Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, Chiodini PL. *Mims' Medical Microbiology and Immunology*. Sixth ed. London: Elsevier; 2019.

Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. Ninth ed. New York: Garland Science; 2016.

Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. *Kuby Immunology*. Eighth ed. New York: WH Freeman; 2019.

Rich RR, et al. *Clinical Immunology Principles and Practice*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

Rosenthal KS. Are microbial symptoms "self-inflicted"? The consequences of immunopathology. *Infect Dis Clin Pract*. 2005;13:306–310.

Rosenthal KS. Vaccines make good immune theater: immunization as described in a three-act play. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14:35–45.

Rosenthal KS. Dealing with garbage is the immune system's main job. *MOJ Immunol*. 2017;5(6):00174: http://dx.doi.org/10.15406/moji.2017.05.00174. http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-05-00174.pdf.

Rosenthal KS. Immune monitoring of the body's borders. *AIMS Allergy and Immunology*. 2018;2(3):148–164: http://dx.doi.org/10.3934/Allergy.2018.3.148. http://www.aimspress.com/article/10.3934/Allergy.2018.3.148.

Rosenthal KS, Wilkinson JG. Flow cytometry and immunospeak. *Infect Dis Clin Pract*. 2007;15:183–191.

Teng TS, Ji AL, ji XY, Li YZ. Neutrophils and immunity: from bactericidal action to being conquered. *J Immunol Res.*. 2017;2017: 9671604.

Trends Immunol: contiene reseñas explicativas sobre temas actuales de inmunología.

Wells AI, Coyne CB. Type III interferons in antiviral defenses at barrier surfaces. *Trends Immunol*. 2018;39:848–858.

Preguntas

1. Describa los tipos de respuestas inmunitarias que generarían los diferentes tipos de vacunas. Considere la vía de procesamiento y presentación de los antígenos y las células y citocinas implicadas en cada respuesta.

   a. Toxoide tetánico: inyección intramuscular de un bolo de la proteína toxina tetánica inactivada con calor y fijada con formol.
   b. Vacuna capsular 23-valente contra *S. pneumoniae:* inyección intramuscular de 23 tipos de polisacárido capsular (sin proteínas).
   c. Vacuna contra el virus del sarampión vivo atenuado: inyección intramuscular del virus que se replica en las células y expresa el antígeno en las células y en las superficies celulares.

2. Rellene las columnas adecuadas:

Enfermedad por inmunodeficiencia	**Defecto inmunitario**	**Propensión a infecciones específicas**
Síndrome de Chédiak-Higashi		
Enfermedad granulomatosa crónica		
Déficit del complemento C5		
Déficit del complemento C3		
Déficit del complemento C1		
Déficit del complemento C6, C7, C8 o C9		
Deficiencia de IgA		
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X		
Déficit de linfocitos T ligado al cromosoma X		
Sida		
Síndrome de DiGeorge		

11: Vacunas antimicrobianas

La inmunidad, ya se genere en reacción a la infección o a la inmunización o se administre como tratamiento, puede evitar o aminorar los síntomas graves de la enfermedad. Las respuestas de memoria inmunitaria activadas tras la exposición de un sujeto inmunizado son más rápidas e intensas que las de un sujeto no inmunizado. La inmunización de una población, como la inmunidad personal, detiene la propagación del microorganismo infeccioso al reducir el número de huéspedes sensibles **(inmunidad colectiva).** La protección de los recién nacidos y los lactantes que son demasiado pequeños para la vacunación depende de la inmunidad colectiva.

Los programas de vacunación realizados a escala nacional e internacional han conseguido los siguientes objetivos:

1. Protección de grupos de población contra los síntomas de la tos ferina, la difteria, el tétanos y la rabia.
2. Protección y control de la diseminación del sarampión, la parotiditis, la rubéola, el virus de la varicela-zóster, la gripe, los rotavirus y *Haemophilus influenzae* del tipo b (Hib).
3. Eliminación de la poliomielitis natural en la mayor parte del mundo y de la viruela en todo el mundo.
4. Reducción del riesgo de cáncer causado por la infección por el virus del papiloma humano (VPH) o la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB).

Junto con los programas de vacunación, pueden tomarse medidas para prevenir la enfermedad limitando la exposición de las personas sanas a las infectadas **(cuarentena)** y eliminando la fuente (p. ej., purificación del agua) o los medios de propagación (p. ej., erradicación de mosquitos) del microorganismo infeccioso. En 1977 se erradicó la viruela natural gracias a un exitoso programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que combinó la vacunación con la cuarentena. También se pretende erradicar la poliomielitis y el sarampión.

Sin embargo, todavía se producen enfermedades prevenibles con vacunas allí donde no se dispone de ellas o son demasiado caras (países en desarrollo), o allí donde la información errónea, las creencias personales o la autosuficiencia impiden su uso. Por ejemplo, los brotes de sarampión, que causan 2 millones de muertes al año en todo el mundo, han aumentado en Europa y en Estados Unidos por todas estas razones. En los capítulos siguientes se describe con más detalle cada una de las vacunas, junto con la enfermedad que previenen.

Tipos de inmunizaciones

La inyección de anticuerpos purificados, suero que contiene anticuerpos o células inmunitarias que proporciona una protección temporal rápida o tratamiento a una persona se denomina **inmunización pasiva.** Los recién nacidos reciben una inmunidad pasiva natural de las inmunoglobulinas maternas que atraviesan la placenta o están presentes en la leche materna. Los anticuerpos terapéuticos que bloquean las respuestas autoinmunitarias y el tratamiento antitumoral personalizado con linfocitos T o células dendríticas (DC, *dendritic cells*) son también formas de inmunidad pasiva.

La **inmunización activa** se produce cuando se estimula la respuesta inmunitaria debido a la exposición a un inmunógeno, como la exposición a un microorganismo infeccioso **(inmunización natural)** o por medio de la exposición a microorganismos o sus antígenos en **vacunas.** Ante la posterior exposición al microorganismo virulento se activa una respuesta inmunitaria secundaria que es más rápida y eficaz y protege al sujeto, o hay presentes anticuerpos que bloquean la propagación o virulencia del microorganismo.

Inmunización pasiva

La inmunización pasiva puede utilizarse:

1. Para evitar la enfermedad después de una exposición conocida (p. ej., pinchazo con aguja contaminada con sangre con el VHB).
2. Para reducir los síntomas de una enfermedad activa.
3. Para proteger a sujetos inmunodeficientes.
4. Para bloquear la acción de toxinas bacterianas o venenos y evitar las enfermedades que causan (es decir, como tratamiento).

Disponemos de preparados con concentrados de globulinas séricas derivados de personas o animales seropositivos (p. ej., caballos) como profilaxis para varias enfermedades bacterianas o víricas (tabla 11.1). Los concentrados de globulinas séricas humanas se preparan a partir de mezclas de plasmas y contienen el repertorio normal de anticuerpos de un adulto. Disponemos de concentrados de globulinas especiales con un título elevado contra el VHB (HBIg), el virus de la varicela-zóster (VZIg), la rabia (RIg) y el tétanos (TIg). La inmunoglobulina humana es preferible a la animal porque tiene poco riesgo de desencadenar reacciones de hipersensibilidad (enfermedad del suero).

Tabla 11.1

Concentrados de inmunoglobulinas para la inmunidad pasiva[a]

Enfermedad	Origen
Hepatitis A	Humano
Hepatitis B	Humano
Sarampión	Humano
Rabia	Humano[b]
Varicela, varicela-zóster	Humano[b]
Citomegalovirus	Humano
Tétanos	Humano[b], equino
Botulismo	Equino
Difteria	Equino
Virus respiratorio sincitial	Monoclonal

[a] También puede haber concentrados de inmunoglobulinas contra otros microorganismos.

[b] Se dispone de títulos altos de anticuerpos específicos y son el tratamiento preferido.

Se están desarrollando preparados con anticuerpos monoclonales que protejan contra varios microorganismos y enfermedades. Muchos de estos anticuerpos se diseñan por ingeniería genética a partir de los genes humanos de las inmunoglobulinas o se «humanizan» para minimizar las reacciones de rechazo. Además de en las enfermedades infecciosas, los anticuerpos monoclonales se están usando como tratamiento para bloquear las respuestas citocínicas y celulares excesivas en las enfermedades autoinmunitarias, para iniciar respuestas antitumorales y para otros tratamientos.

Inmunización activa

El término *vacuna* deriva del virus de la vaccinia, que es un miembro menos virulento de la familia poxvirus que se utiliza para inmunizar a las personas contra la viruela. Las vacunas clásicas pueden subdividirse en dos grupos en función de si inducen una respuesta inmunitaria debida a una infección (**vacunas de microorganismos vivos** como la de la viruela) o no **(vacunas de microorganismos muertos, inactivados y de subunidades)**. Las estrategias más novedosas simulan la infección mediante la inyección de **vacunas de ácido desoxirribonucleico (ADN) o de ácido ribonucleico (ARN),** que suscitan respuestas inmunitarias contra una proteína codificada por el microorganismo o de otro tipo (se describe más adelante).

Vacunas de microorganismos inactivados

Las vacunas de microorganismos inactivados utilizan una gran cantidad de antígeno para producir una respuesta de anticuerpos protectora pero sin riesgo de infección. Las vacunas de microorganismos inactivados pueden producirse mediante inactivación química (p. ej., formol), irradiación o calor de las bacterias, las toxinas bacterianas o los virus, o mediante purificación o síntesis de los componentes o subunidades de los microorganismos infecciosos. Las vacunas de microorganismos inactivados generan respuestas de anticuerpos (respuestas TH2) en lugar de celulares.

Estas vacunas suelen administrarse con un **adyuvante** que refuerza su inmunogenicidad al aumentar la captación por las DC y los macrófagos y estimularles. El hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio **(alumbre)** es el adyuvante aprobado más frecuentemente. Muchas vacunas proteínicas se precipitan en alumbre para formar partículas lo bastante grandes para promover su captación por las DC y los macrófagos. Otros adyuvantes pueden estimular a los receptores tipo Toll o activar el inflamasoma en estas células presentadoras de antígeno para estimular respuestas más parecidas a la inmunización natural. Entre los adyuvantes experimentales están las emulsiones, las partículas seudovíricas (VLP, *virus-like particles*), los liposomas (complejos lipídicos definidos), los componentes de las paredes celulares bacterianas, las jaulas moleculares para antígenos, los surfactantes poliméricos y las formas atenuadas de toxina colérica y linfotoxina de *Escherichia coli*. Estas últimas moléculas son potentes adyuvantes para los anticuerpos secretorios (inmunoglobulina [Ig] A) tras la inmunización intranasal u oral. El MF59 (escualeno microfluidificado en una emulsión de aceite y agua) se usa en la vacuna Fluad de la gripe y el $ASO1_b$, monofosforil lípido A mezclado con saponina en un liposoma, se utiliza para la vacuna Shingrix contra el zóster. El uso del adyuvante promueve las respuestas celulares y permite la reducción de la cantidad de antígeno requerido para estimular una inmunidad protectora.

Las vacunas de microorganismos inactivados, en lugar de microorganismos vivos, se utilizan para conferir protección contra toxinas, sobre todo bacterianas, y virus que no pueden atenuarse; pueden causar infecciones recurrentes o tienen potencial oncogénico. Las vacunas inactivadas suelen ser seguras excepto en personas que presentan reacciones alérgicas a los componentes de la vacuna. Las desventajas de las vacunas con microorganismos inactivados se enumeran a continuación y se comparan con las vacunas de microorganismos vivos en la tabla 11.2.

1. La inmunidad no suele durar toda la vida.
2. La inmunidad puede ser solo humoral (TH2) y no celular.
3. La vacuna no desencadena una respuesta de IgA local.
4. Son necesarias dosis de recuerdo.
5. Deben usarse dosis altas.

Tabla 11.2

Ventajas y desventajas de las vacunas de microorganismos inactivados comparadas con las de microorganismos vivos

Propiedad	Microorganismos vivos	Microorganismos inactivados
Vía de administración	Natural[a] o inyección	Inyección
Dosis de antígeno	Baja	Alta
Número de dosis, cantidad	Una[b], baja	Múltiple, alta
Necesidad de adyuvante	No	Sí
Duración de la inmunidad	Prolongada	Corta
Respuesta de anticuerpos	IgG, IgA[c]	IgM, IgG
Respuesta inmunitaria celular	Buena	Mala
Potencial estabilidad	Sí	Más estable
Efectos adversos	Síntomas leves ocasionales	Dolor en el brazo ocasional
Reversión a la virulencia	Infrecuente	Nunca

Ig, inmunoglobulina.

[a] Oral o respiratoria, en ciertos casos.

[b] Pueden ser necesarios refuerzos (fiebre amarilla, sarampión, rubéola) pasados 6 a 10 años.

[c] IgA si se administra por vía oral o respiratoria.

Adaptada de White, D.O., Fenner, F.J., 1986. *Medical Virology,* third ed. Academic, New York.

Existen tres tipos principales de vacunas con bacterias inactivadas: **toxoides** (toxinas inactivadas), bacterias **inactivadas (muertas)** y componentes de la superficie de las bacterias, como **subunidades de la cápsula o de proteínas.** Las vacunas bacterianas disponibles actualmente se enumeran en la tabla 11.3. La mayoría de las vacunas antibacterianas protege de la acción patógena de las toxinas.

Tabla 11.3

Vacunas bacterianas[a,b]

Bacteria (enfermedad)	Componentes de la vacuna	Quién debe recibir la vacuna
Corynebacterium diphtheriae (difteria)	Toxoide	Niños y adultos
Clostridium tetani (tétanos)	Toxoide	Niños y adultos
Bordetella pertussis (tos ferina)	Acelular	Niños y adolescentes
Haemophilus influenzae b (Hib)	Conjugado de polisacárido capsular-proteína	Niños
Neisseria meningitidis A, C, Y, W135 (enfermedad meningocócica) *N. meningitidis* B	Conjugado de polisacárido capsular-proteína, polisacárido capsular Proteínas de la membrana externa	Personas con alto riesgo (p. ej., aquellos con asplenia), viajeros a áreas epidémicas (p. ej., personal militar), niños

Streptococcus pneumoniae (enfermedad neumocócica; meningitis)	Polisacáridos capsulares; conjugado de polisacárido capsular-proteína	Niños, personas de alto riesgo (p. ej., aquellos con asplenia), los ancianos
Vibrio cholerae (cólera)	Microorganismo muerto	Viajeros con riesgo de exposición
Salmonella typhi (fiebre tifoidea)	Microorganismo muerto; polisacárido	Viajeros con riesgo de exposición, contactos caseros, trabajadores con aguas residuales
Bacillus anthracis (carbunco)	Microorganismo muerto	Manipuladores de pieles importadas, personal militar
Yersinia pestis (rabia)	Microorganismo muerto	Veterinarios, manipuladores de animales
Francisella tularensis (tularemia)	Microorganismo vivo atenuado	Manipuladores de animales en zonas endémicas
Coxiella burnetii (fiebre Q)	Microorganismos inactivados	Manipuladores de ovejas, personal de laboratorio que trabaja con *C. burnetii*
Mycobacterium tuberculosis (tuberculosis)	Bacilo vivo atenuado de Calmette-Guérin *M. bovis*	No recomendada en Estados Unidos

[a] Presentado en orden de frecuencia de uso.

[b] Puede encontrarse una lista más completa en www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm (acceso el 18 de septiembre de 2019).

Disponemos de vacunas de virus inactivados contra la **poliomielitis, la hepatitis A, la gripe y la rabia,** entre otras. La vacuna de la poliomielitis de Salk **(vacuna de la poliomielitis inactivada [IPV])** se prepara mediante la inactivación de viriones con formaldehído. Una vacuna contra la rabia se prepara mediante la inactivación química de viriones cultivados en cultivos tisulares de células diploides humanas. Debido al curso lento de la rabia, la vacuna puede administrarse inmediatamente después de que una persona se exponga al virus y aún proveer una respuesta de anticuerpos protectora.

Una **vacuna de subunidades** consta de componentes bacterianos o víricos que desencadenan una respuesta inmunitaria protectora. Las estructuras de la superficie de las bacterias y los virus y las proteínas de unión de los virus (cápside o glucoproteínas) inducen anticuerpos protectores. También pueden incluirse antígenos de linfocitos T en una vacuna de subunidades. El componente inmunógeno puede aislarse de la bacteria, el virus o las células infectadas por virus por medios bioquímicos, o la vacuna puede prepararse con ingeniería genética mediante la expresión de genes víricos clonados en bacterias o células eucariotas. Por ejemplo, la vacuna de subunidades del VHB se preparó en un principio a partir del antígeno de superficie obtenido de sueros humanos de portadores crónicos del virus. Hoy en día la vacuna contra el VHB se obtiene de levaduras portadoras del gen del HBsAg. El antígeno se purifica, se trata con procedimientos químicos y se adsorbe en alumbre para utilizarlo como vacuna. Las subunidades proteínicas usadas en las vacunas contra el VHB y el VPH proceden de **VLP,** que son más inmunógenas que las proteínas individuales. De forma similar, una vacuna para evitar la recidiva del virus de la varicela-zóster (VVZ) consta de la formulación liposómica con adyuvante $AS101_b$ de la glucoproteína E del VVZ.

La mayoría de las vacunas inactivadas contra la gripe anuales constan de una mezcla de las proteínas hemaglutinina y neuraminidasa purificadas de huevos embrionados o células de cultivos tisulares infectadas con diferentes cepas de gripe A y B o de proteínas obtenidas mediante ingeniería genética. La mezcla de la vacuna se formula todos los años para inducir la protección contra cepas del virus que se piensan que van a amenazar a la población el siguiente año.

Las vacunas contra *H. influenzae* B, varios tipos de *Neisseria meningitidis, Salmonella typhi* y *Streptococcus pneumoniae* (23 cepas) se preparan a partir de polisacáridos capsulares. Lamentablemente, los polisacáridos suelen ser poco inmunógenos (antígenos independientes de T). La vacuna contra la meningitis contiene los polisacáridos de cuatro serotipos importantes (A, C, Y y W-135, pero no B). La vacuna contra el neumococo contiene polisacáridos de 23 serotipos. La inmunogenicidad de un polisacárido puede reforzarse convirtiéndolo en un antígeno dependiente de T mediante su acoplamiento químico a una proteína transportadora **(vacuna conjugada)** (p. ej., toxoide diftérico o proteína de la membrana externa de *N. meningitidis*) (fig. 11.2). El complejo polisacárido de Hib-toxoide diftérico está aprobado para su administración en lactantes y niños. Se ha desarrollado una vacuna conjugada «neumocócica» contra *S. pneumoniae* en la que el polisacárido de las 13 cepas más prevalentes en Estados Unidos se une a una forma no tóxica de toxoide diftérico. Se dispone de esta vacuna para lactantes y niños pequeños. Las otras vacunas de polisacáridos son menos inmunógenas y se administran a sujetos mayores de 2 años.

Vacunas de microorganismos vivos

Las vacunas de microorganismos vivos se preparan con microorganismos con una capacidad limitada de provocar enfermedad (p. ej., microorganismos **avirulentos** o **atenuados**). Las vacunas de microorganismos vivos son especialmente útiles para proteger contra infecciones causadas por virus con envoltura, cuya resolución precisa respuestas inmunitarias de linfocitos T. La inmunización con una vacuna de microorganismos vivos imita la infección natural: progresa en forma de respuestas inmunitarias innatas y específicas contra el antígeno que dan lugar a las respuestas inmunitarias humoral, celular y de memoria. La inmunidad suele ser de larga duración y, dependiendo de la vía de administración, puede simular la respuesta inmunitaria normal al microorganismo infeccioso. No obstante, la siguiente lista comprende tres problemas de las vacunas de microorganismos vivos:

1. El virus de la vacuna puede aún ser peligroso para las personas inmunodeprimidas o las mujeres embarazadas, que no tienen los recursos inmunitarios para resolver incluso una infección por un virus debilitado.
2. La vacuna puede revertir a una forma vírica virulenta.
3. Hay que mantener la disponibilidad de la vacuna.

Las vacunas de bacterias vivas son especialmente importantes para obtener protección contra bacterias de crecimiento intracelular que requieren una combinación de respuestas inmunitarias de anticuerpos y celular. Entre estas vacunas se incluyen la de cepa viva atenuada de *S. typhi* (Ty21a) de administración oral para la fiebre tifoidea; la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para la tuberculosis, que consta de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis;* y una vacuna atenuada contra la tularemia. La vacuna de la BCG no se utiliza en Estados Unidos porque no siempre es protectora y porque las personas vacunadas con ella muestran una falsa reacción cutánea positiva al derivado proteínico purificado, que es la prueba de cribado que se usa para el control de la tuberculosis en Estados Unidos.

Las vacunas con virus vivos constan de mutantes menos virulentos **(atenuados)** del virus natural, de virus de otras especies que comparten determinantes antigénicos (virus vaccinia para la viruela, rotavirus bovinos) o virus modificados con ingeniería genética que carecen de virulencia (v. fig. 11.1). Los virus de tipo natural se atenúan cultivándolos en animales o huevos embrionados o células de cultivos celulares a temperaturas que no son fisiológicas (25 a 34 °C) y alejados de las presiones selectivas de la respuesta inmunitaria del huésped. Estas condiciones **seleccionan** o permiten el crecimiento de cepas de virus (mutantes) que: 1) son menos virulentas porque crecen mal a 37 °C (**cepas sensibles a la temperatura** [p. ej., vacuna contra el sarampión] y cepas adaptadas al frío [vacuna contra la gripe]); 2) que no se replican bien en ninguna célula humana **(mutantes de tipo de huésped);** 3) que no pueden escaparse del control inmunitario, o 4) que pueden replicarse en un lugar benigno pero no se diseminan, unen ni replican en el tejido diana al que afectan de forma característica en la enfermedad que provocan (p. ej., la vacuna contra la poliomielitis se replica en el tubo digestivo pero no alcanza las neuronas ni las infecta). La tabla 11.4 enumera ejemplos de vacunas de virus atenuados que se utilizan actualmente.

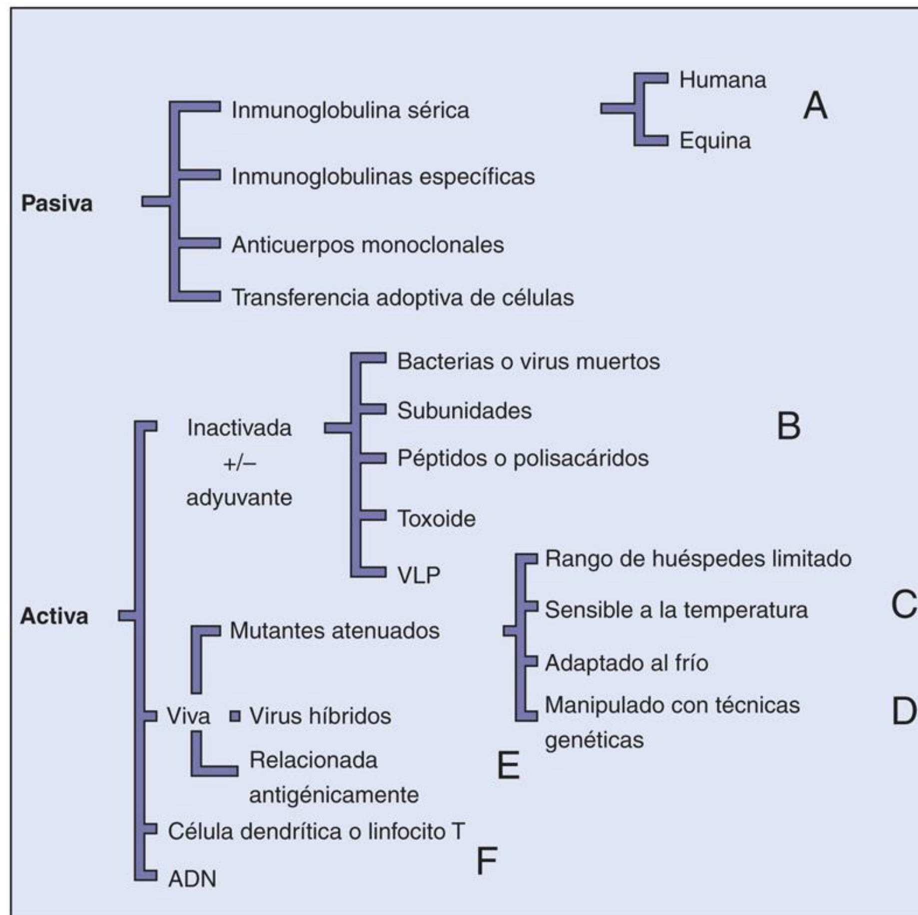


FIG. 11.1 Tipos de inmunizaciones. Pueden proporcionarse anticuerpos (inmunización pasiva) para bloquear la acción de un microorganismo infeccioso, o puede inducirse una respuesta inmunitaria (inmunización activa) mediante una infección natural o una vacunación. Están indicadas las diferentes formas de inmunización pasiva y activa. (A) Pueden utilizarse anticuerpos equinos si no se dispone de anticuerpos humanos u obtenidos por ingeniería genética. (B) La vacuna puede consistir en componentes purificados de microorganismos infecciosos o producirse mediante ingeniería genética (partículas seudovíricas *[VLP]*). (C) Vacuna seleccionada mediante el pase a una temperatura baja o alta en animales, huevos embrionados o células de cultivos tisulares. (D) Eliminación, inserción, agrupación y otros mutantes obtenidos en el laboratorio. (E) Vacuna compuesta de un virus procedente de especies diferentes que tienen en común un antígeno con el virus humano. (F) Estrategias vacunales más recientes y experimentales. *ADN,* ácido desoxirribonucleico.

Tabla 11.4

Vacunas de virus[a,b]

Virus	Componentes de la vacuna	Quién debe recibir la vacuna
Poliomielitis inactivado	Trivalente (vacuna de Salk)	Niños
Poliomielitis atenuado	Virus vivos (vacuna de la poliomielitis oral, vacuna de Sabin)	Niños en zonas epidémicas
Sarampión	Virus atenuados	Niños
Parotiditis	Virus atenuados	Niños
Rubéola	Virus atenuados	Niños
Varicela-zóster Zóster	Virus atenuados Dosis alta gpE con adyuvante	Niños Adultos (>60 años)
Rotavirus	Híbridos humanos-bovinos Virus atenuados	Lactantes
Virus del papiloma humano	VLP	Niñas y niños de 9-26 años
Gripe	HA inactivada o recombinante Dosis alta o con adyuvante Virus atenuados (aerosol nasal)	Niños, adultos, especialmente personal médico y ancianos >65 años De 2 a 50 años
Hepatitis B	Subunidades (VLP)	Recién nacidos, profesionales sanitarios, grupos de alto riesgo (p. ej., promiscuos sexuales, consumidores de drogas por vía intravenosa)
Hepatitis A	Virus inactivados	Niños, cuidadores de niños, viajeros a zonas endémicas, indios norteamericanos y originarios de Alaska
Adenovirus	Virus atenuados	Personal militar
Fiebre amarilla	Virus atenuados	Viajeros con riesgo de exposición, personal militar
Rabia	Virus inactivados	Cualquiera expuesto al virus Antes de la exposición: veterinarios, manipuladores de animales
Viruela	Virus vaccinia vivo	Personas que buscan protección contra el terrorismo biológico, militares
Encefalitis japonesa	Virus inactivados	Viajeros con riesgo de exposición

gpE, glucoproteína E del virus de la varicela-zóster; *VLP*, partícula seudovírica.

[a] Presentado en orden de frecuencia de uso.

[b] Puede encontrarse una lista más completa en www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm.

La vacuna contra la viruela fue concebida por Edward Jenner, quien observó que vaccinia, un virus virulento procedente de otra especie que comparte determinantes antigénicos con la viruela, causaba infecciones benignas en seres humanos pero confería una inmunidad protectora contra la viruela. De forma análoga, una mezcla del material génico de rotavirus humanos y bovinos constituye la base de una de las vacunas actuales administradas para proteger a los lactantes contra rotavirus humanos.

Albert Sabin desarrolló la primera **vacuna oral contra la poliomielitis (VPO)** en los años cincuenta. La vacuna con el virus atenuado se obtuvo mediante múltiples pases de los tres tipos de poliovirus en células de cultivos tisulares renales de mono. Se acumularon al menos 57 mutaciones en la cepa de la vacuna de la poliomielitis del tipo 1. Cuando esta vacuna se administra por vía oral, se secreta IgA en el intestino e IgG en el suero, lo que proporciona protección a lo largo de la vía normal de infección por el virus natural. Esta vacuna es barata, fácil de administrar y relativamente estable, y puede propagarse a los contactos del sujeto vacunado. Los programas eficaces de vacunación han conducido a la eliminación de la poliomielitis del tipo natural en la mayor parte del mundo. La IPV se utiliza actualmente en la mayor parte del mundo en el calendario vacunal de los niños debido al riesgo de poliomielitis inducida por el virus con la VPO (v. tabla. 11.2 y fig. 46.10). Aunque la respuesta inmunitaria desencadenada por la IPV puede impedir la propagación del virus al sistema nervioso central y los músculos para proteger al sujeto de la enfermedad, la inmunización no impide la producción del virus en el tubo digestivo ni la transmisión a terceros en las heces, como hace la VPO.

Las vacunas contra el VHB y el VPH están creadas mediante técnicas de ingeniería genética y se cultivan en levaduras. Las proteínas de unión del VHB (HBsAg) y de cepas de alto riesgo del VPH (proteína L) forman VLP, que son mejores inmunógenos que las proteínas individuales. Al limitar la propagación de estos virus, estas vacunas también impiden los cánceres que llevan asociados (carcinoma de cuello uterino: VPH; carcinoma hepatocelular primario: VHB).

Las **vacunas de microorganismos vivos contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola** (administradas juntas en forma de vacuna MMR [sarampión, parotiditis, rubéola]), la **varicela-zóster** y la **gripe** causan una potente respuesta inmunitaria celular y la memoria inmunitaria necesaria para proteger frente a esos virus. Para inducir una respuesta madura de linfocitos T, la vacuna debe administrarse al año de edad, cuando no hay interferencia con los anticuerpos maternos y la inmunidad celular es suficientemente madura. Una vacuna contra el sarampión de virus muertos se ha mostrado ineficaz porque confería una inmunidad incompleta que inducía síntomas de mayor gravedad (sarampión atípico) ante la exposición al virus del sarampión natural que los asociados a la infección natural.

La primera vacuna contra el sarampión con virus vivos constaba de la cepa Edmonston B, que desarrollaron Enders y cols. Este virus se sometía a un pase extenso a 35 °C en células renales humanas primarias, células de amnios humano y células de embriones de pollo. Las cepas vacunales del sarampión usadas en la actualidad, Moraten (Estados Unidos) y Schwarz (otros países), se obtuvieron mediante un paso adicional de la cepa Edmonston B en embriones de pollo a 32 °C.

Los virus de la vacuna contra la parotiditis (cepa de Jeryl Lynn) y de la vacuna contra la rubéola (Wistar RA 27/3) también se atenuaron mediante un pase extenso del virus en cultivos celulares. La vacuna contra la varicela-zóster utiliza la cepa de Oka, un virus atenuado. La vacuna contra la varicela-zóster se administra junto a la vacuna MMR, o se administra una versión más fuerte a los adultos para evitar el zóster.

Las vacunas contra la gripe de virus vivos atenuados trivalente y tetravalente se administran por vía nasal dentro de una nebulización o en gotas y está adaptada al frío a 25 °C. Al contrario que la vacuna con el virus inactivado, esta vacuna induce respuestas de linfocitos T y B y una inmunidad mucosa. Esta vacuna solo puede administrarse a sujetos de 2 a 49 años.

Futuras direcciones de la vacunación

Se están utilizando técnicas de biología molecular para obtener nuevas vacunas. Pueden crearse nuevas vacunas de microorganismos vivos mediante mutaciones inducidas por ingeniería genética que inactivan o eliminan un gen de virulencia en lugar de una atenuación aleatoria del virus mediante pases en cultivos celulares. Pueden introducirse genes de microorganismos infecciosos que no pueden atenuarse en virus seguros (p. ej., vaccinia, canarypox, adenovirus atenuados) para formar **vacunas de virus híbridos.** Este método podría permitir el desarrollo de una vacuna polivalente contra muchos microorganismos en un solo vector seguro, barato y relativamente estable. Tras la infección, la vacuna del virus híbrido no precisa completar un ciclo de replicación; simplemente promueve la expresión del gen insertado para iniciar una respuesta inmunitaria a los antígenos. Una vacuna con canarypox contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) seguida de dos dosis de recuerdo con la proteína gp120 recombinante del VIH mostró resultados modestos pero prometedores. Se está usando una vacuna con el virus vaccinia para inmunizar contra la rabia a animales salvajes que viven en bosques. También se han considerado otros virus como vectores.

Se están desarrollando **vacunas de subunidades** creadas con ingeniería genética mediante la clonación de genes que codifican proteínas inmunógenas en vectores bacterianos y eucariotas. Las mayores dificultades para el desarrollo de tales vacunas son: 1) identificar la subunidad o el péptido inmunógeno adecuado que pueda inducir un anticuerpo protector y, de forma ideal, respuestas de linfocitos T, y 2) presentar el antígeno en la conformación correcta. Una vez identificado, el gen puede aislarse, clonarse y expresarse en bacterias o levaduras, y después pueden producirse grandes cantidades de estas proteínas. Se han clonado la proteína de la envoltura gp120 del VIH, la hemaglutinina y la neuraminidasa del virus de la gripe, el antígeno G del virus de la rabia y la glucoproteína D del virus del herpes simple, y sus proteínas se han generado en bacterias o células eucariotas para usarlas (ahora o en un futuro) en vacunas de subunidades.

Las **vacunas de subunidades peptídicas** contienen *epítopos específicos* de proteínas microbianas que desencadenan anticuerpos neutralizadores o las respuestas de linfocitos T deseadas. Para generar tales respuestas, el péptido debe contener secuencias que se unan a proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I o MHC de clase II situadas en las DC para su presentación y reconocimiento por los linfocitos T con el fin de iniciar una respuesta inmunitaria. La inmunogenicidad del péptido puede reforzarse uniéndola de forma covalente a una proteína transportadora (p. ej., toxoide tetánico o diftérico o hemocianina de lapa californiana), que es un ligando del receptor tipo Toll (p. ej., flagelina) o un péptido que pueda presentar de forma específica el epítopo para la respuesta inmunitaria apropiada. Se obtendrán mejores vacunas a medida que conozcamos mejor los mecanismos de presentación del antígeno y los antígenos específicos que reconoce el receptor del linfocito T.

Se están desarrollando **adyuvantes** además del alumbre que potencien la inmunogenicidad y dirijan la respuesta a las vacunas hacia un tipo TH1 o TH2. Entre ellos están los activadores de los receptores tipo Toll, como oligodesoxinucleótidos de CpG, derivados del lípido A del lipopolisacárido, citocinas, liposomas, nanopartículas y otros.

Las **vacunas de ADN y ARN** tienen un gran potencial para la inmunización contra microorganismos infecciosos y para la inmunoterapia antitumoral que exigen respuestas de linfocitos T. Para estas vacunas se clona el gen de una proteína que induce respuestas protectoras en un plásmido que permite a la proteína expresarse en células eucariotas. Para las vacunas de ADN, se introduce ADN desnudo en el músculo o la piel del receptor de la vacuna, donde es captado por las células, el gen se expresa y se produce la proteína, que se presenta al linfocito T y activa su respuesta. Las vacunas de ADN suelen necesitar un recuerdo con la proteína antigénica para que se produzcan anticuerpos. Las vacunas de ARN se parecen a virus de ARN no infecciosos en que el gen del inmunógeno se combina con secuencias que promueven su expresión o replicación en la célula, y el ARN se expresa y se purifica, tras lo que puede administrarse en un liposoma parecido a la envoltura viral. La potencia de estas vacunas puede aumentarse incluyendo genes para inmunopotenciar las citocinas.

Se pueden preparar en el laboratorio DC activadas autólogas cargadas con antígenos tumorales y los linfocitos T antitumorales activados a partir de las propias células del paciente y reinyectarlos en el paciente oncológico como inmunoterapia. Estos métodos también tienen un potencial antiviral y contra otras infecciones microbianas que requieren un control inmunitario celular.

La *vacunología inversa* se ha usado para obtener una vacuna contra *N. meningitidis* B. Basándose en las propiedades predichas de la secuencia génica se prueba la capacidad de miles de proteínas de conferir protección contra la infección para identificar proteínas candidatas. De forma similar, los anticuerpos de supervivientes de infecciones con patógenos significativos pueden utilizarse para identificar inmunógenos apropiados. Con la llegada de esta técnica y de otras podríamos obtener vacunas contra microorganismos infecciosos como *S. mutans* (para prevenir la pérdida dental), los virus herpes, el VIH y parásitos como *Plasmodium falciparum* (paludismo) y *Leishmania*. De hecho, podríamos producir una vacuna contra casi cualquier microorganismo infeccioso una vez que se identifique el inmunógeno apropiado y se aísle el gen.

Programas de vacunación

Un programa de vacunación eficaz puede ahorrar millones en costes sanitarios. Este tipo de programas no solo protege a todas las personas vacunadas contra la infección y la enfermedad, sino que también reduce el número de personas sensibles en la población, con lo que previene la propagación del microorganismo infeccioso dentro de ella. Aunque la vacunación puede ser el mejor medio de proteger a las personas contra la infección, no pueden conseguirse vacunas contra todos los microorganismos infecciosos, porque requiere mucho tiempo y es costoso desarrollar las vacunas. El cuadro 11.1 enumera las consideraciones que se sopesan a la hora de elegir un candidato para un programa de vacunación.

Cuadro 11.1 Propiedades del candidato ideal para el desarrollo de una vacuna

El microorganismo causa una enfermedad significativa.
Solo hay un serotipo del microorganismo.
El microorganismo solo infecta al ser humano.
El anticuerpo bloquea la infección o la propagación sistémica.
La vacuna es termoestable de modo que puede transportarse a zonas endémicas.
La inmunización protege al receptor y a la población.

La viruela natural se eliminó por medio de un programa de vacunación eficaz porque era una buena candidata para tal programa; solo había un serotipo del virus, las personas infectadas siempre tenían síntomas y la vacuna era relativamente benigna y estable. No obstante, su eliminación llegó solo como resultado de un esfuerzo en equipo realizado entre la OMS y los organismos sanitarios locales de todo el mundo. El rinovirus es un ejemplo de mal candidato para el desarrollo de una vacuna porque la enfermedad que produce no es grave y hay demasiados serotipos como para que la vacunación tenga éxito. Los aspectos prácticos y los problemas relacionados con el desarrollo de las vacunas se enumeran en el cuadro 11.2.

Cuadro 11.2 Problemas de las vacunas

La vacuna de microorganismos vivos revierte en ocasiones a formas virulentas.
Vacunar a personas inmunodeprimidas con una vacuna de microorganismos vivos puede poner en peligro su vida.
La vacunación puede producir efectos adversos; entre ellos están las reacciones de hipersensibilidad y alérgicas al antígeno, el material no microbiológico de la vacuna y los contaminantes (p. ej., huevo).
El desarrollo de la vacuna tiene un riesgo alto y es muy caro.
La información equivocada sobre la seguridad hace que se utilicen de forma insuficiente vacunas importantes.
Los microorganismos que tienen muchos serotipos son difíciles de controlar con la vacunación.

Desde el punto de vista del individuo, la vacuna ideal debería inducir una inmunidad fiable que durase toda la vida sin efectos adversos graves. Los factores que influyen en el éxito de un programa de vacunación no son solo la composición de la vacuna sino el momento, el lugar, las condiciones de su administración, así como la edad y el sexo de los receptores.

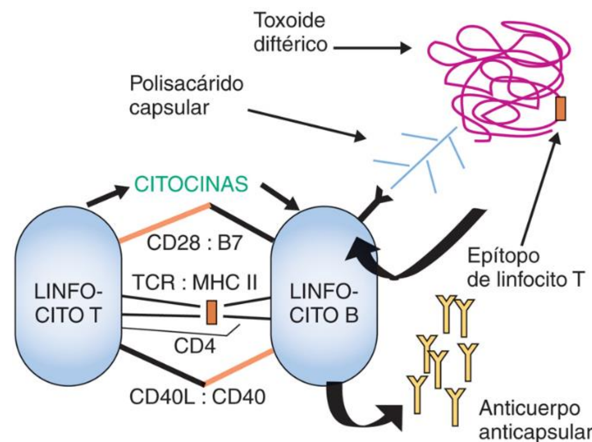


FIG. 11.2 Vacunas de polisacárido capsular conjugado. Los polisacáridos capsulares son poco inmunógenos, no desencadenan la ayuda del linfocito T y solo inducen inmunoglobulina *(Ig)* M sin memoria. El polisacárido capsular conjugado con una proteína (p. ej., toxoide diftérico) se une a la IgM contra el polisacárido situada en el linfocito B, el complejo se interioriza y procesa y después se presenta el péptido en el complejo principal de histocompatibilidad de clase II *(MHC II)* a los linfocitos T CD4. Los linfocitos T se activan, producen citocinas y promueven el cambio de clase de inmunoglobulina en el linfocito B específico contra el polisacárido. El linfocito B puede activarse y producir IgG, y surgirán linfocitos memoria. *TCR,* receptor del linfocito T.

En la figura 11.3 se dan programas de vacunación recomendados para los niños. El Advisory Committee on Immunization Practices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades proporcionan todos los años programas vacunales recomendados para los niños, los adolescentes y los adultos, y para casos especiales. En fases más tardías de la vida se necesitan **dosis de recuerdo** de las vacunas inactivadas y de la vacuna con el virus del sarampión vivo. Los hombres y las mujeres menores de 26 años deben recibir la vacuna contra el VPH, y los estudiantes universitarios deben recibir la vacuna antimeningocócica o un recuerdo. Los adultos deben estar inmunizados con vacunas contra *S. pneumoniae* (neumococo), la gripe, la rabia, la varicela-zóster, el VHB y otras enfermedades, dependiendo de su edad, trabajos, tipo de viaje que realizan y otros factores de riesgo que pueden hacerles particularmente proclives a microorganismos infecciosos específicos.

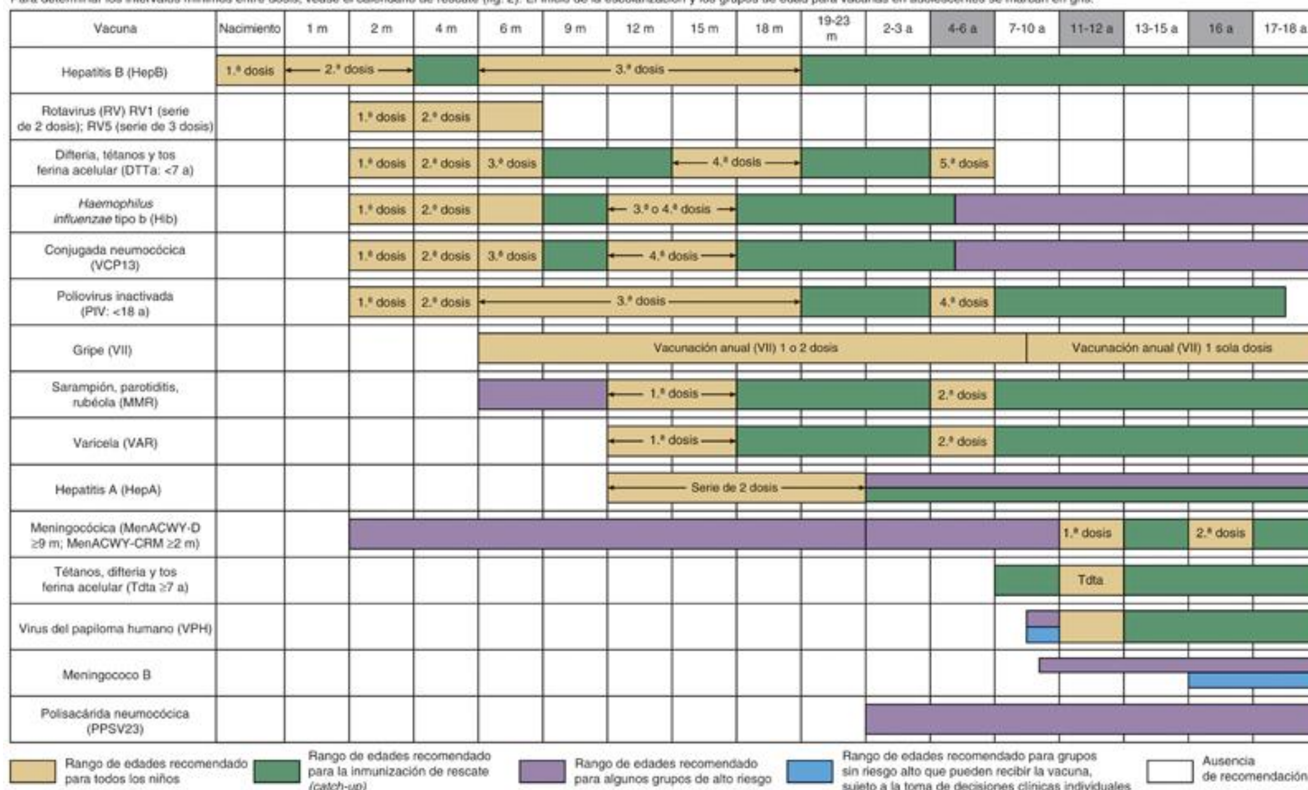


FIG. 11.3 Programa vacunal recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Las vacunas se presentan a las edades a las que habitualmente se recomienda su administración. Las barras indican el rango de edades aceptables para la vacunación. Las referencias a los pies de página corresponden a la página de internet citada a continuación. (De Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices, 2018. *Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 6 years—United States, 2019* [PDF]. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html#birth-15. Acceso el 18 de septiembre de 2019.)

A pesar de los increíbles progresos que se han realizado para proteger a la población de enfermedades graves con vacunas, la complacencia y la desinformación con respecto a los problemas de seguridad con las vacunas han disuadido a algunas personas y a sus hijos de ser vacunados. Esto conlleva un riesgo de enfermedad para las personas y puede impedir el establecimiento de la inmunidad colectiva, lo que puede provocar brotes y suponer un riesgo mayor de estas enfermedades para los lactantes. Por ejemplo, el sarampión causará un brote a menos que el 95% de la población esté inmunizada. En 2018, un brote de sarampión alcanzó proporciones epidémicas en Europa con más de 60.000 casos y más de 50 muertes causadas por un cumplimiento deficiente de la vacunación.

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention, Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J. (Eds.), 2015. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (the Pink Book). Thirteenth ed. Public Health Foundation, Washington, DC. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html.

Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM. *Plotkin's Vaccines*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Rosenthal KS. Vaccines make good immune theater: immunization as described in a three-act play. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14:35–45.

Rosenthal KS, Zimmerman DH. Vaccines: all things considered. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:821–829.

Páginas web

Advisory Committee on Immunization Practices: Statements. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/index.html. Accessed December 12, 2018.

American Academy of Pediatrics. Status of recently submitted, licensed, and recommended vaccines & biologics. https://redbook.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=2205.

Centers for Disease Control and Prevention: Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases, fourth ed, 2008-2009; fifth ed, 2018 https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html. Accessed December 12, 2018.

Centers for Disease Control and Prevention: Vaccines & immunizations. www.cdc.gov/vaccines/default.htm. Accessed December 12, 2018.

Immunization Action Coalition. Vaccination information statements. www.immunize.org/vis.

Immunization Action Coalition. Vaccine information for the public and health professionals: vaccine-preventable disease photos. www.vaccineinformation.org/photos/index.asp.

National Foundation for Infectious Diseases. Fact sheets. http://www.nfid.org/about-vaccines.

World Health Organization, Immunization service delivery. https://www.who.int/immunization/en/.

Preguntas

1. ¿Por qué se utiliza una vacuna con microorganismos inactivados en lugar de vivos en las siguientes vacunaciones: rabia, gripe, tétanos, VHB, Hib, difteria, poliomielitis y tos ferina?
2. El tétanos se trata mediante inmunización pasiva y se previene mediante inmunización activa. Compare la naturaleza y función de cada una de estas modalidades terapéuticas.
3. La vacuna actual inactivada contra la poliomielitis se administra por vía intramuscular, mientras que la vacuna de virus vivos se administra en forma de vacuna oral. ¿Cómo difieren la respuesta inmunitaria y las inmunoglobulinas producidas en respuesta a cada vacuna? ¿Qué paso se bloquea en la infección por poliovirus en una persona vacunada con cada una de las vacunas?
4. ¿Por qué no se han desarrollado a gran escala programas de vacunas contra los rinovirus, el virus del herpes simple y el virus respiratorio sincitial?
5. Describa los beneficios sanitarios públicos o personales que justifican el desarrollo de los siguientes programas importantes de vacunación: sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis, viruela, tétanos y tos ferina.
6. La inmunización con el polisacárido capsular y las vacunas de polisacáridos conjugadas contra *S. pneumoniae* inducen diferentes tipos de inmunidad y están indicadas para diferentes personas. ¿Quiénes son los receptores de estas vacunas? ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de cada una?

Sección 4: Bacteriología

12: Clasificación, estructura y replicación de las bacterias

Las diferencias estructurales entre las bacterias y los eucariotas permiten la aparición de protecciones del huésped en el ser humano y proporcionan la base de gran parte del tratamiento antimicrobiano. La designación de las bacterias según su tinción como grampositivas, gramnegativas o ácido-alcohol resistentes proporciona la base para las diferencias en lo que respecta a los medios de transmisión, presentación de la enfermedad y sensibilidades a los antibióticos. Los elementos externos de las bacterias proporcionan estructura y funciones de transporte, los medios para la interacción entre ellas y con el huésped como factores de virulencia, y engloban patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos que desencadenan respuestas innatas e inmunitarias.

Las bacterias de menor tamaño (*Chlamydia* y *Rickettsia*) miden solo 0,1-0,2 μm de diámetro, mientras que las bacterias más grandes pueden alcanzar varias micras de longitud. Una especie recientemente descrita es cientos de veces mayor que las células bacterianas promedio y se puede ver a simple vista. Sin embargo, la mayoría de las especies miden aproximadamente 1 μm de diámetro y solo se visualizan con el microscopio óptico, cuya resolución es de 0,2 μm. En comparación, las células de las plantas y los animales son mucho más grandes, y oscilan entre 7 μm (el diámetro de un eritrocito) y varios metros (la longitud de algunas células nerviosas).

Diferencias entre eucariotas y procariotas

Las células de los animales, las plantas y los hongos son **eucariotas** (palabra de origen griego que significa «núcleo verdadero»), mientras que las bacterias, las **archaea** y las algas azul-verdosas son miembros de las **procariotas** (del griego «núcleo primitivo»). Las archaea (arqueobacterias) se asemejan a las bacterias en muchos aspectos, pero representan un dominio único desde las bacterias y eucariotas.

Los procariotas difieren de los eucariotas en varios aspectos (tabla 12.1 y fig. 12.1). Las bacterias carecen de núcleo y organelas, el cromosoma bacteriano se distingue del humano en varios aspectos. El cromosoma de una bacteria típica, como *Escherichia coli*, es una molécula única circular con dos cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN), que contiene aproximadamente unos 5 millones de pares de bases (o 5.000 pares de kilobases) y tiene una longitud aproximada de 1,3 mm (es decir, casi 1.000 veces el diámetro de la célula). Los cromosomas bacterianos más pequeños son los de los micoplasmas, que miden aproximadamente la cuarta parte de este valor. En comparación, los seres humanos tienen dos copias de 23 cromosomas, lo que representa unos $2,9 \times 10^9$ pares de bases y 990 mm de longitud. Las bacterias emplean un ribosoma de menor tamaño, el ribosoma 70S, y en la mayoría de las bacterias existe una pared celular específica constituida por peptidoglucanos que rodea las membranas a modo de entramado para protegerlas del entorno. Las bacterias pueden sobrevivir y, en algunos casos, crecer en entornos hostiles, en los que la presión osmótica en el exterior de la célula es tan baja que la mayoría de las células eucariotas se lisarían, con temperaturas extremas (tanto cálidas como frías), en ambientes secos y en presencia de fuentes de energía muy diluidas y diversas. Las bacterias han sufrido cambios en la estructura y función para adaptarse a estas condiciones. Varias de estas diferencias son la base para la acción de los antimicrobianos.

Tabla 12.1

Principales características de los eucariotas y los procariotas

Características	Eucariotas	Procariotas
Principales grupos	Algas, hongos, protozoos, plantas, animales	Bacterias
Tamaño (aproximado)	>5 μm	0,5-3 μm
ESTRUCTURAS DEL NÚCLEO		
Núcleo	Membrana nuclear clásica	Sin membrana nuclear
Cromosomas	Cadenas de ADN. Genoma diploide	ADN único y circular. Genoma haploide
ESTRUCTURAS DEL CITOPLASMA		
Mitocondrias	Presentes	Ausentes
Aparato de Golgi	Presente	Ausente
Retículo endoplasmático	Presente	Ausente

Ribosomas (coeficiente de sedimentación)	80S (60S + 40S)	70S (50S + 30S)
Membrana citoplasmática	Contiene esteroles	No contiene esteroles (salvo micoplasma)
Pared celular	Presente en los hongos; ausente en los demás eucariotas	Estructura compleja formada por proteínas y peptidoglucano. Puede contener polisacáridos, ácido teicoico y lipopolisacárido
Reproducción	Sexual y asexual	Asexual (fisión binaria)
Movimiento	Flagelos complejos, si existen	Flagelos simples, si existen
Transporte de electrones (producción de ATP)	Mitocondrias	Membrana citoplasmática

ATP, trifosfato de adenosina.

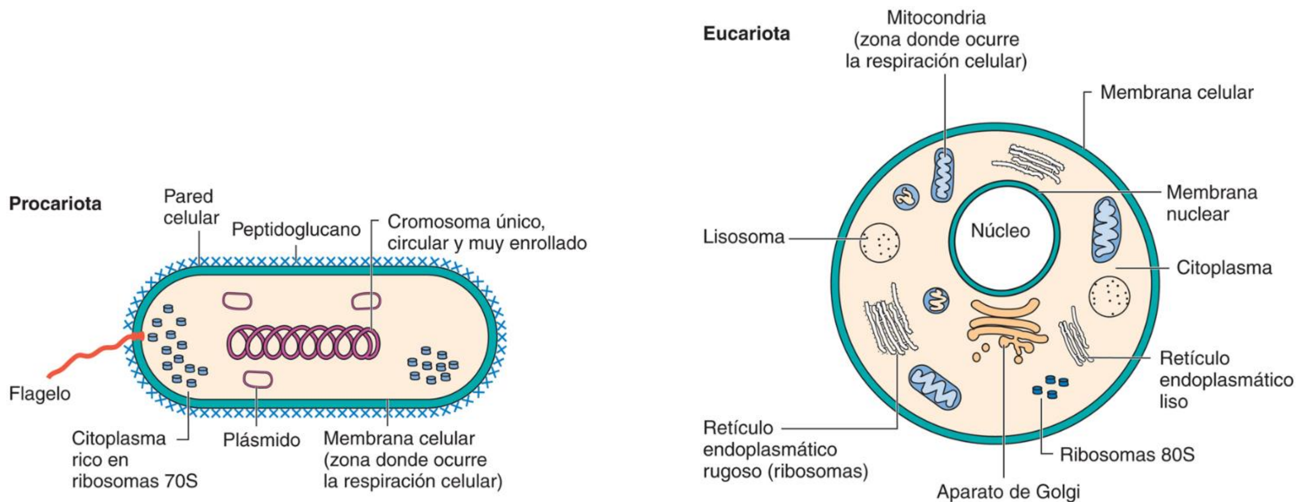


FIG. 12.1 Principales características de los procariotas y los eucariotas.

Clasificación bacteriana

Las bacterias se pueden clasificar según su aspecto macroscópico y microscópico, por el crecimiento y las propiedades metabólicas características, por su antigenicidad y, por último, por su genotipo.

Distinción macroscópica y microscópica

La distinción inicial entre las bacterias se puede realizar en función de las características de crecimiento en distintos nutrientes y medios de cultivo selectivos. Las bacterias crecen en colonias y cada una de ellas equivaldría a una ciudad con un millón de organismos o más. La suma de sus características condiciona los rasgos que definen a una colonia, como su color, tamaño, forma u olor. La capacidad de resistir a determinados antibióticos, de fermentar azúcares específicos (p. ej., la lactosa, que permite distinguir *E. coli* de *Salmonella*), de lisar los eritrocitos (capacidad hemolítica) o de hidrolizar los lípidos (p. ej., la lipasa de los clostridios) se puede determinar también mediante el uso de los medios de cultivo adecuados.

El aspecto microscópico, incluido el tamaño, la forma y la configuración de los gérmenes (cocos, bacilos, curvos, espirales) y la capacidad de captar la tinción de Gram (grampositivos o gramnegativos) son el principal modo de distinguir las bacterias. Una bacteria esférica, como *Staphylococcus,* es un coco, mientras que una bacteria en forma de bastón, como *E. coli,* es un bacilo; el treponema que adopta una forma serpenteante es un espirilo. Además, *Nocardia* y *Actinomyces* tienen un aspecto filamentoso ramificado similar a estos hongos. Algunas bacterias forman agregados, como los cúmulos a modo de racimos de uvas de *Staphylococcus aureus* o cadenas como *Streptococcus pyogenes,* o los diplococos (dos células juntas) como *S. pneumoniae* y el género *Neisseria.*

La **tinción de Gram** es una prueba rápida, potente y sencilla que permite al clínico distinguir entre dos clases fundamentales de bacterias, establecer un diagnóstico inicial e iniciar el tratamiento basándose en las diferencias inherentes entre las bacterias (fig. 12.2). Las bacterias se fijan con calor o se dejan secar sobre el porta, se tiñen con **violeta cristal** (fig. 12.3), que es un colorante que se precipita con **yodo,** y después se elimina el exceso de colorante y el no ligado lavando el porta con un **decolorante** cuya base es la acetona y con agua. Se añade después un contracontraste rojo, la **safranina,** para teñir las células decoloradas. Este proceso se realiza en menos de 10 minutos.

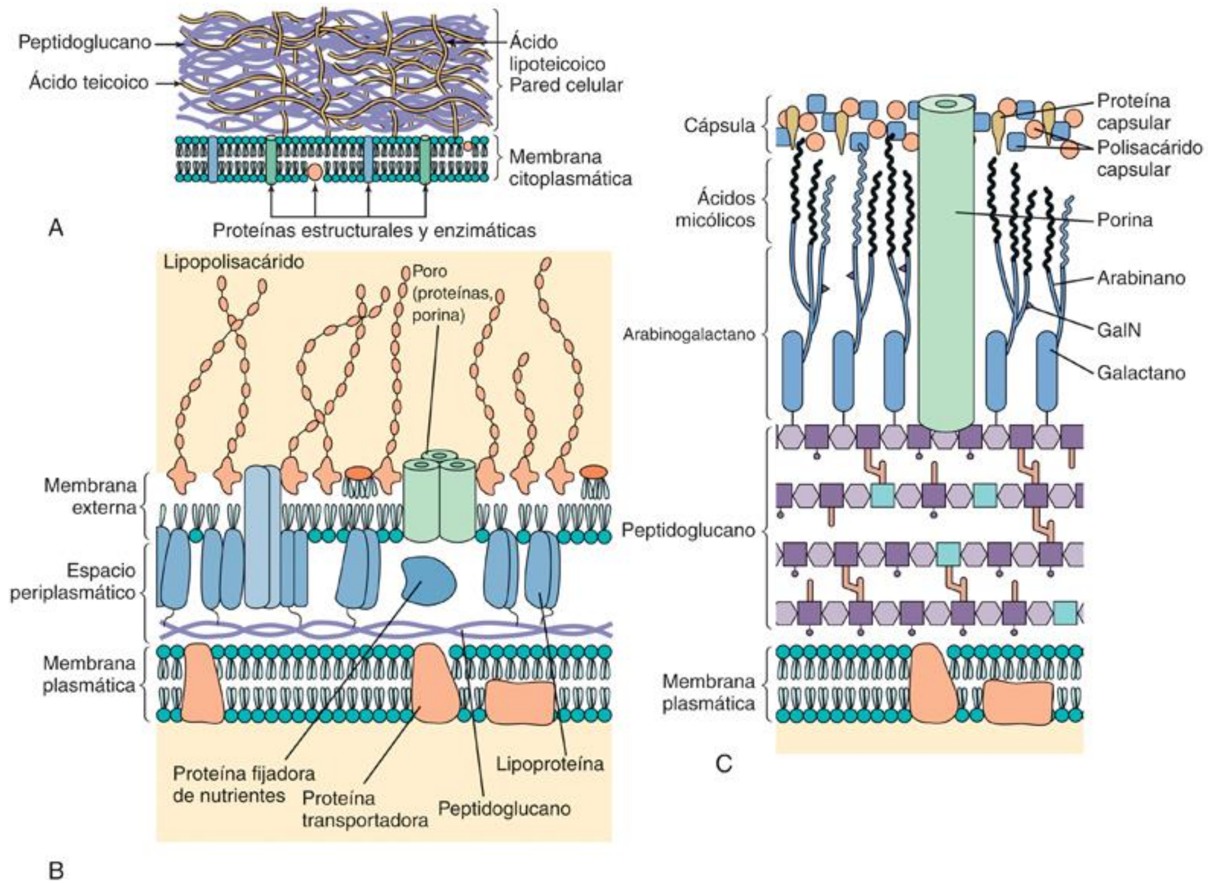


FIG. 12.2 Comparación de la pared celular de las bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias. (A) Una bacteria grampositiva posee una gruesa capa de peptidoglucano que contiene ácidos teicoico y lipoteicoico. (B) Una bacteria gramnegativa posee una capa de peptidoglucanos delgada y una membrana externa que contiene lipopolisacáridos, fosfolípidos y proteínas. El espacio periplasmático existente entre la membrana citoplasmática y la membrana externa contiene las proteínas de transporte, degradación y síntesis de la pared celular. La membrana externa está unida a la membrana citoplasmática en unos puntos de adhesión; asimismo, está fija al peptidoglucano por enlaces de lipoproteínas. (C) Las paredes celulares micobacterianas confieren una tinción ácido-alcohol resistente a las bacterias. Tienen una estructura compleja con una capa externa cérea rica en lípidos de ácidos micólicos con porinas que permean dicha capa.

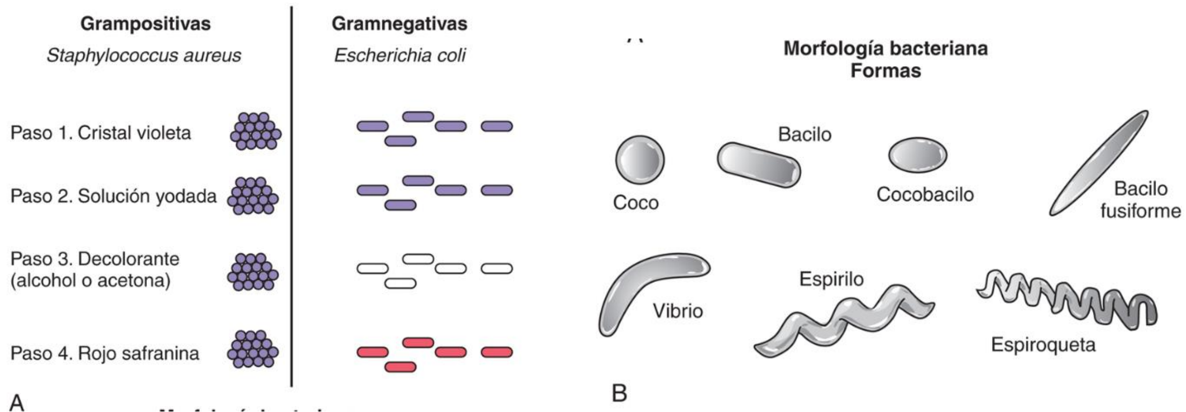


FIG. 12.3 Morfología de las bacterias según la tinción de Gram. (A) En las bacterias grampositivas, el cristal violeta de la tinción de Gram es fijado por la solución yodada y atrapado en la gruesa capa de peptidoglucano. El decolorante se disemina por la membrana externa gramnegativa y elimina el cristal violeta de la capa delgada del peptidoglucano. Las bacterias gramnegativas se visualizan mediante el colorante de contraste rojo. (B) Morfología de las bacterias.

Las **bacterias grampositivas** se tiñen de **morado** porque el colorante queda atrapado en una gruesa capa de peptidoglucanos a modo de malla entrelazada, que rodea la célula. Las **bacterias gramnegativas** tienen una capa de peptidoglucanos delgada que no retiene el violeta cristal, de forma que las células se tiñen con la safranina empleada como contracontraste y se ven rojas (fig. 12.4). Se puede establecer la regla nemotécnica: **«púrpura es positivo».**

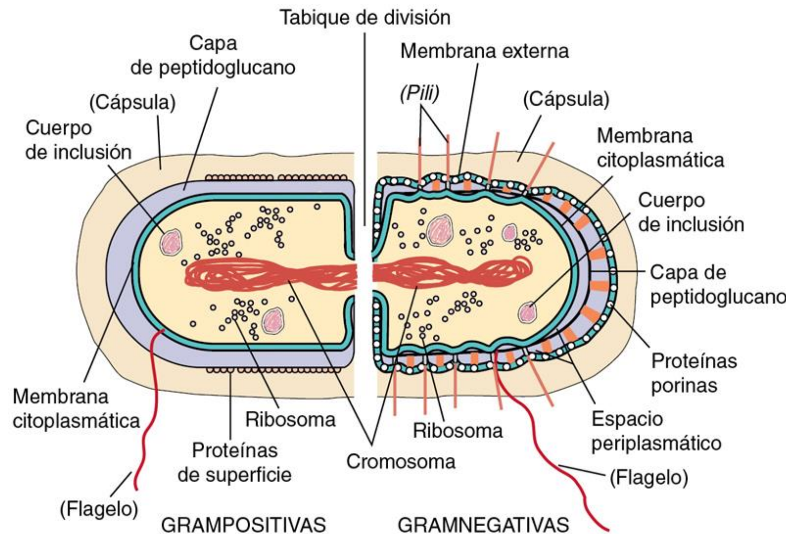


FIG. 12.4 Bacterias grampositivas y gramnegativas. Una bacteria grampositiva posee una capa gruesa de peptidoglucano (que rellena el espacio de color morado) *(izquierda)*. Una bacteria gramnegativa posee una capa delgada de peptidoglucano *(línea negra fina)* y una membrana externa *(derecha)*. Las estructuras cuyo nombre aparece entre paréntesis no se encuentran en todas las bacterias. Durante el proceso de división celular, la membrana y el peptidoglucano crecen para formar un tabique divisorio que separará a las células hijas.

Dada la degradación de los peptidoglucanos, la tinción de Gram no se considera fiable para bacterias que están sin nutrientes (es decir, cultivos antiguos o en fase estacionaria) o que han sido tratadas con antibióticos. Las bacterias que no se pueden clasificar en función del resultado con la tinción de Gram son las micobacterias, que tienen una cubierta externa de tipo céreo y que se distinguen bien con la tinción de ácido-alcohol resistencia, y los micoplasmas, que no tienen peptidoglucanos.

Diferencia metabólica, antigénica y genética

El siguiente nivel de la clasificación depende de las características estructurales y metabólicas de las bacterias, incluidas la sensibilidad a los detergentes (p. ej., ácidos biliares), la necesidad de un entorno aerobio o anaerobio, la exigencia de nutrientes específicos (p. ej., la capacidad de fermentar carbohidratos específicos o emplear distintos compuestos como fuentes de carbonos para el crecimiento) y la producción de productos metabólicos característicos (ácidos, alcoholes) y enzimas específicas (p. ej., catalasas de los estafilococos). Se han desarrollado técnicas automatizadas para distinguir entre las bacterias entéricas y de otro tipo, que analizan el crecimiento en distintos medios de cultivo y sus productos microbianos y adjudican un biotipo numérico a cada bacteria.

Una cepa concreta de bacterias se puede distinguir mediante el uso de anticuerpos que detectan antígenos característicos en ella **(serotipado).** Estas pruebas serológicas se pueden emplear también para identificar organismos difíciles (p. ej., *Treponema pallidum,* el germen responsable de la sífilis) o muy peligrosos (p. ej., *Francisella,* el germen responsable de la tularemia), que no crecen en el laboratorio, que se asocian a un síndrome patológico específico (p. ej., el serotipo O157:H7 de *E. coli,* responsable de la colitis hemorrágica) o que se deben identificar con gran rapidez (p. ej., *S. pyogenes,* responsable de la faringitis estreptocócica). El serotipado se emplea también para subdividir las bacterias por debajo del nivel de la especie con fines epidemiológicos.

El método más exacto para clasificar a las bacterias es el análisis de su material genético o proteínas. Se pueden detectar secuencias de ADN características específicas mediante **la hibridación del ADN, la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa, la secuenciación del ADN** y otras técnicas relacionadas, que se describen en el capítulo 5. También se pueden analizar los perfiles proteicos característicos de las bacterias mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF). Estas técnicas no necesitan microorganismos vivos o en crecimiento y se pueden emplear para la detección e identificación rápida de gérmenes de crecimiento lento, como micobacterias y hongos, o para el análisis de muestras patológicas, incluso de cepas muy virulentas. Se pueden determinar las secuencias de ADN ribosómico para identificar a una familia o género y distinguir una especie o subespecie. En los últimos años se han simplificado los aspectos técnicos de estos métodos y ahora son lo bastante rentables para que la mayoría de los laboratorios clínicos empleen variaciones de ellos en su práctica diaria.

Estructura bacteriana

El citoplasma de las bacterias está rodeado por una membrana citoplasmática, que está rodeada a su vez por una pared celular compuesta por peptidoglucano. Este es grueso en las bacterias grampositivas y fino en las gramnegativas. El peptidoglucano de las bacterias gramnegativas está rodeado por un espacio periplasmático y una membrana externa. En algunas bacterias, una cápsula rodea toda la bacteria.

Estructuras citoplasmáticas

El citoplasma de la célula bacteriana contiene ADN cromosómico, ácido ribonucleico mensajero (ARNm), ribosomas, proteínas y metabolitos (v. fig. 12.4). A diferencia del cromosoma de los eucariotas, el **cromosoma bacteriano** se compone de una única molécula circular bicatenaria que no está contenida en un núcleo, sino en una zona definida conocida como **nucleoide.** Algunas bacterias pueden tener dos o tres cromosomas circulares o incluso un único cromosoma lineal. Asimismo, este cromosoma carece de histonas que mantengan la conformación del ADN y este no forma nucleosomas. La célula también puede poseer **plásmidos,** unas moléculas extracromosómicas circulares más cortas de ADN. Los plásmidos, aunque por regla general no son esenciales para la supervivencia de la célula, le proporcionan a menudo una ventaja selectiva: muchos de ellos confieren resistencia contra uno o más antibióticos.

La ausencia de membrana nuclear simplifica las necesidades y los mecanismos de control de la síntesis de proteínas. La falta de esta membrana nuclear conlleva el acoplamiento de los procesos de transcripción y de traducción; en otras palabras, los ribosomas se fijan al ARNm y fabrican proteínas a medida que se está sintetizando el ARNm aún unido al ADN.

El **ribosoma bacteriano** consta de dos subunidades de 30S y 50S que forman un **ribosoma 70S.** Este ribosoma es distinto del ribosoma 80S (subunidades 40S y 60S) de los eucariotas. Las proteínas y el ARN del ribosoma bacteriano son muy distintos de los observados en los ribosomas de los eucariotas y constituyen un señalado objetivo de los fármacos antibacterianos.

La **membrana citoplasmática** posee una estructura lipídica de doble capa semejante a la observada en las membranas de los eucariotas, pero no contiene esteroides (p. ej., colesterol); una excepción a esta regla son los micoplasmas. La membrana citoplasmática lleva a cabo muchas de las funciones atribuibles a los orgánulos de los eucariotas. Entre estas tareas destacan el transporte de electrones y la producción de energía, que normalmente se realizan en las mitocondrias. Además, la membrana contiene unas proteínas de transporte que permiten la captación de metabolitos y la liberación de otras sustancias, así como bombas de iones (para mantener un potencial de membrana) y enzimas. La cara interna de la membrana se encuentra tapizada de filamentos proteicos tipo actina, los cuales participan en la determinación de la forma de la bacteria y el lugar de formación del tabique en la división celular. Estos filamentos determinan la forma helicoidal de los treponemas.

Pared celular

Las bacterias grampositivas se diferencian de las gramnegativas en la estructura de la pared celular (tabla 12.2) y en sus componentes y sus funciones (tabla 12.3). Los componentes de la pared celular también son exclusivos de las bacterias, y su estructura repetitiva se une a receptores de patrón de patógenos de las células humanas para desencadenar respuestas protectoras innatas. Las diferencias importantes en la pared celular entre las bacterias grampositivas y gramnegativas se describen en la tabla 12.4.

Tabla 12.2

Estructuras de la membrana bacteriana

Estructura	Constituyentes químicos	Funciones
Membrana plasmática	Fosfolípidos, proteínas y enzimas	Contención, generación de energía, potencial de membrana y transporte
PARED CELULAR		
Bacterias grampositivas		
Peptidoglucano	Múltiples capas de cadenas de glucanos de GlcNAc y MurNAc entrecruzados por un puente peptídico	Forma y estructura celular; protección frente al ambiente y destrucción por el complemento
Ácido teicoico	Polirribitol fosfato o glicerol fosfato unido al peptidoglucano	Refuerza la pared celular; secuestro del ion calcio
Ácido lipoteicoico	Ácido teicoico unido a lípido	Activador de protecciones innatas del huésped
Proteínas	Unidas a peptidoglucano o ácido teicoico	Evasión inmunitaria, adhesión, etc.
Bacterias gramnegativas		
Peptidoglucano	Versión más delgada de la que se encuentra en las bacterias grampositivas	Forma y estructura celulares
Espacio periplasmático	Transporte de proteínas, enzimas	Enzimas implicadas en el transporte, la degradación y la síntesis
Membrana externa	Fosfolípidos, LPS, proteínas, enzimas	Estructura celular; protección frente al ambiente del huésped
Proteínas	Canal de porina	Penetración de pequeñas moléculas hidrófilas; restringe algunos antibióticos
	Dispositivos secretores (tipos I-V)	Penetra y libera proteínas a través de las membranas, incluidos factores de virulencia
	Lipoproteína	Unión de la membrana externa al peptidoglucano
LPS	Lípido A, polisacárido de la región central, antígeno O	Estructura de la membrana externa; protección de barrera; potente activador de respuestas innatas del huésped
Fosfolípidos	Con ácidos grasos saturados	Estructura

OTRAS ESTRUCTURAS		
Cápsula	Polisacáridos o polipéptidos (carbunco)	Antifagocítica
Biopelícula	Polisacáridos	Protección de la colonia frente al ambiente, antimicrobianos y respuesta del huésped
Pili	Pilina, adhesinas	Adherencia, *pili* sexuales
Flagelo	Proteínas motoras, flagelina	Movimiento, quimiotaxis
Proteínas	Proteína M de estreptococos (por ejemplo)	Evasión inmunitaria, adhesión, enzimas, etc.

GlcNAc, N-acetilglucosamina; *LPS*, lipopolisacárido; *MurNAc*, ácido *N*-acetilmurámico.

Tabla 12.3

Funciones de la envoltura bacteriana

Función	Componente
ESTRUCTURA	
Rigidez	Todos
Envoltura de las estructuras internas	Todos
FUNCIONES BACTERIANAS	
Barrera de permeabilidad	Membrana externa y membrana plasmática
Captación metabólica	Membranas y proteínas de transporte periplasmáticas, porinas, permeasas
Producción de energía	Membrana plasmática
Motilidad	Flagelos
Apareamiento	*Pili*
INTERACCIÓN EN EL HUÉSPED	
Adhesión a las células del huésped	*Pili*, proteínas, ácido teicoico
Identificación inmunológica por el huésped	Todas las estructuras externas y peptidoglucano
Defensa contra las protecciones inmunitarias del huésped	
Anticuerpo	Proteína A, cápsula
Fagocitosis	Cápsula, proteína M
Complemento	Peptidoglucano de grampositivos
IMPORTANCIA MÉDICA	
Dianas antibióticas	Síntesis de peptidoglucano
Resistencia a antibióticos	Barrera de la membrana externa

Tabla 12.4

Comparación de las bacterias grampositivas y gramnegativas

Características	Grampositivas	Gramnegativas
Membrana externa	−	+
Peptidoglucano	Grueso	Delgado
Lipopolisacárido	−	+
Endotoxina	−	+
Ácido teicoico	Presente a menudo	−
Esporulación	En algunas bacterias	−
Cápsula	Presente a veces	Presente a veces
Lisozima	Sensible	Resistente

Actividad antibacteriana de la penicilina	Más susceptible	Más resistente
Susceptibilidad a la desecación y alteración física	Menos	Más
Producción de exotoxina	Algunas cepas	Algunas cepas

Las membranas citoplasmáticas de la mayoría de los procariotas están rodeadas de unas rígidas capas de **peptidoglucano (mureína),** salvo en los organismos *Archaea* (que contienen seudoglucanos o seudomureínas relacionadas con el peptidoglucano) y los micoplasmas (que no tienen peptidoglucano). El peptidoglucano es el elemento que proporciona rigidez, por lo que también determina la forma de cada célula bacteriana. Puede haber proteínas y otras moléculas adheridas al peptidoglucano.

Bacterias grampositivas

Una bacteria grampositiva posee una *pared celular gruesa que consta de varias capas y está formada principalmente por peptidoglucano* (150 a 500 Å) que rodea la membrana citoplasmática (figs. 12.2 y 12.4). El peptidoglucano es un exoesqueleto en forma de malla con una función semejante a la del exoesqueleto de los insectos. Sin embargo, y a diferencia de esta última estructura, el peptidoglucano de la célula es lo suficientemente poroso como para permitir la difusión de los metabolitos a la membrana plasmática. Las cadenas de glucano se extienden desde la membrana plasmática a modo de púas unidas entre ellas por cadenas peptídicas cortas. El **peptidoglucano es un elemento clave** para la estructura, la replicación y la supervivencia de la célula en las condiciones normalmente hostiles en las que proliferan las bacterias.

El peptidoglucano puede degradarse mediante el tratamiento con **lisozima.** La lisozima es una enzima presente en la mucosidad y las lágrimas del ser humano que también producen las bacterias y otros microorganismos. Esta enzima es capaz de desdoblar el esqueleto de glucano del peptidoglucano. Sin el peptidoglucano, la bacteria sucumbe a las grandes diferencias de presión osmótica existentes a uno y a otro lado de la membrana citoplasmática y experimenta un fenómeno de lisis. La eliminación de la pared celular produce un **protoplasto,** el cual experimenta un proceso de lisis a no ser que se estabilice osmóticamente.

La pared celular de la célula grampositiva también puede poseer otros componentes, como proteínas, los ácidos teicoicos y lipoteicoicos, y polisacáridos complejos (generalmente denominados **polisacáridos C**). Las proteínas de virulencia, como la proteína M de los estreptococos y la proteína A de *S. aureus,* establecen enlaces covalentes con el peptidoglucano, al igual que las proteínas que promueven la adhesión a las células humanas. Los **ácidos teicoicos** son polímeros aniónicos hidrosolubles de fosfatos de poliol que están unidos al peptidoglucano mediante enlaces covalentes y son fundamentales para la viabilidad celular.

Los **ácidos lipoteicoicos** poseen un ácido graso y se encuentran unidos a la membrana citoplasmática. Estas moléculas son antígenos de superficie frecuentes que diferencian los serotipos bacterianos y favorecen la fijación a otras bacterias y a receptores específicos localizados en la superficie de las células de los mamíferos (adherencia). Los ácidos teicoicos constituyen unos factores de virulencia señalados. Los ácidos lipoteicoicos son expulsados hacia el medio circundante y al huésped y, aunque débiles, se unen a receptores de patrón de patógenos y son capaces de desencadenar respuestas inmunitarias del huésped semejantes a las de las endotoxinas.

Bacterias gramnegativas

Las paredes celulares gramnegativas son más complejas (tanto desde el punto de vista estructural como químico) que las de las células grampositivas (v. figs. 12.2 y 12.4). Inmediatamente por fuera de la membrana citoplasmática se encuentra una *delgada capa de peptidoglucano* que representa tan solo entre un 5 y un 10% del peso de la pared celular del germen gramnegativo. Además, la pared celular gramnegativa *no contiene ácidos teicoicos ni lipoteicoicos*. En la parte externa de la capa de peptidoglucano se halla la **membrana externa,** la cual es exclusiva de las bacterias gramnegativas. La zona comprendida entre la superficie externa de la membrana citoplasmática y la superficie interna de la membrana externa se conoce como **espacio periplasmático.** Este espacio es un compartimento que contiene componentes de los sistemas de transporte para el hierro, azúcares y otros metabolitos, y diversas enzimas hidrolíticas importantes para la degradación y metabolización por la célula de las macromoléculas de gran tamaño. Habitualmente, estas enzimas son proteasas, fosfatasas, lipasas, nucleasas y enzimas metabolizadoras de carbohidratos. En el caso de las especies bacterianas gramnegativas patógenas, muchos de los factores de virulencia (p. ej., colagenasas, hialuronidasas, proteasas y β-lactamasa) se encuentran en el espacio periplasmático.

La pared celular de los gramnegativos está atravesada también por distintos sistemas de transporte, que aportan mecanismos para la captación y liberación de distintos metabolitos y otros compuestos. Las membranas están también atravesadas por los **dispositivos de secreción de tipo I a V.** La producción de dispositivos de secreción puede ser inducida durante la infección y contribuir a la virulencia del microorganismo al transportar moléculas que facilitan la adherencia bacteriana o la proliferación intracelular. **El dispositivo de secreción III** es un factor de virulencia fundamental en algunas bacterias con una estructura compleja que cruza las membranas interna y externa y que tiene una estructura y función similar a una jeringa para inyectar proteínas dentro de otras células, tanto bacterianas como humanas (fig. 14.2).

Tal como se ha mencionado anteriormente, las membranas externas (v. fig. 12.2) son características de las bacterias gramnegativas. La membrana externa forma una especie de saco de lona rígido alrededor de la bacteria. *La membrana externa mantiene la estructura bacteriana y constituye una barrera impermeable a moléculas de gran tamaño* (p. ej., proteínas como la lisozima) *y moléculas hidrófobas* (p. ej., algunos antimicrobianos). También ofrece protección frente a condiciones ambientales adversas (p. ej., el sistema digestivo del huésped, un factor importante en los microorganismos de *Enterobacteriaceae*). La membrana externa posee una configuración asimétrica y es una bicapa lipídica que difiere de cualquier otra membrana biológica. La hoja interna de esta membrana externa contiene los fosfolípidos que normalmente aparecen en las membranas bacterianas; sin embargo, la hoja externa está formada fundamentalmente por **lipopolisacárido (LPS).** Con excepción de las moléculas de LPS presentes en el proceso de síntesis, la hoja externa de la membrana externa es la única localización donde aparecen moléculas de LPS.

El LPS también es conocido como **endotoxina** y es un potente estimulador de las respuestas inmunitarias. Los LPS se desprenden de la bacteria hacia el huésped. Se unen a receptores de patrón de patógenos y activan a los linfocitos B e inducen la

liberación de interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y otros factores por parte de los macrófagos, las células dendríticas y otras células. Los LPS pueden ocasionar fiebre y *shock*. La **reacción de Schwartzman** (coagulación intravascular diseminada) tiene lugar tras la liberación de grandes cantidades de endotoxinas a la circulación. Las bacterias de tipo *Neisseria* liberan grandes cantidades de una molécula truncada relacionada, el **lipooligosacárido (LOS),** lo que determina fiebre y síntomas graves.

Aunque la gama de proteínas presentes en las membranas externas de los gramnegativos es limitada, algunas de ellas se encuentran a una concentración elevada, con lo que el contenido proteico total es superior al que existe en la membrana citoplasmática. Muchas de estas proteínas atraviesan toda la bicapa lipídica, por lo que se habla de proteínas transmembranarias. Un grupo de ellas recibe el nombre de **porinas** puesto que forman poros que **permiten la difusión a través de la membrana de moléculas hidrófilas de menos de 700 Da de peso.** *El canal de la porina restringe la entrada de moléculas grandes e hidrófobas, incluidos muchos antimicrobianos.* Igualmente, la membrana externa contiene proteínas estructurales y moléculas receptoras para los bacteriófagos y otros ligandos y componentes del sistema de transporte y secreción.

La membrana externa se conecta a la membrana citoplasmática a través de unas zonas de adhesión y, por otra parte, se une al peptidoglucano por medio de una **lipoproteína.** Esta lipoproteína se une al peptidoglucano por un enlace covalente y también se ancla a la membrana externa. Las zonas de adhesión proporcionan una vía membranosa para el paso de los componentes recién sintetizados de la membrana externa hacia esta.

La membrana externa se mantiene mediante enlaces catiónicos divalentes (Mg^{+2} y Ca^{+2}) formados entre los fosfatos de las moléculas de LPS y por interacciones hidrófobas entre el LPS y las proteínas existentes. Estas interacciones producen una membrana rígida y fuerte que puede verse afectada por la acción de antibióticos (p. ej., polimixina) o mediante la eliminación de los iones de magnesio y calcio (quelación con ácido etilendiaminotetraacético [EDTA] o tetraciclina). La alteración de la membrana externa debilita a la bacteria y favorece el paso de moléculas hidrófobas o de gran tamaño, además de permitir la entrada de lisozima para producir **esferoplastos,** que, al igual que los protoplastos, son sensibles a los cambios osmóticos.

Estructuras externas

Algunas bacterias (grampositivas o gramnegativas) se encuentran estrechamente rodeadas por unas capas laxas de proteínas o polisacáridos denominadas **cápsulas,** también conocidas en ocasiones como **capa de limo** o **glucocálix.** Una excepción a esta regla es *Bacillus anthracis,* que produce una cápsula polipeptídica. Aunque la cápsula apenas es visible al microscopio, puede visualizarse por la exclusión de partículas de tinta china.

Aunque las cápsulas son innecesarias para el crecimiento de las bacterias, revisten una gran importancia para su supervivencia en el huésped. *La cápsula es poco antigénica y es antifagocítica; además, constituye un factor de virulencia significativo* (p. ej., *S. pneumoniae*). La cápsula puede actuar también como barrera contra moléculas hidrófobas tóxicas (p. ej., detergentes), así como facilitar la **adherencia** a otras bacterias o a las superficies de los tejidos del huésped. Durante el crecimiento en condiciones de laboratorio, sin las presiones selectivas del huésped, pueden aparecer cepas bacterianas que carecen de una cápsula, por lo que son menos virulentas. Algunas bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa, S. aureus*) producen una **biopelícula** polisacárida cuando hay un número suficiente de bacterias *(quorum)* y en determinadas condiciones que favorecen el crecimiento, con lo que se establece una comunidad bacteriana y protege a sus miembros de la acción de los antibióticos y las defensas del huésped. En el caso de *S. mutans,* la biopelícula de dextrano y levano promueve la adhesión al esmalte dental y forma la placa dental.

Los **flagelos** son unos propulsores en forma de cuerda que están formados por unas subunidades proteicas enrolladas helicoidalmente **(flagelina);** asimismo, se unen a las membranas de las bacterias mediante unas estructuras (gancho y cuerpo basal) y se impulsan por el potencial de membrana. Las especies bacterianas pueden tener uno o varios flagelos en su superficie, los cuales pueden anclarse en diferentes partes de la célula. El potencial de membrana proporciona la energía para el motor proteico, que hace girar el propulsor en forma de látigo. Los flagelos proporcionan motilidad a las bacterias y permiten que la célula se dirija hacia los nutrientes **(quimiotaxis)** y evite las sustancias tóxicas. Las bacterias se acercan a sus nutrientes nadando en línea recta para girar luego bruscamente y continuar en una nueva dirección. Este período de desplazamiento aumenta a medida que se incrementa la concentración de la sustancia quimioatrayente. La dirección del giro flagelar determina si las bacterias continúan nadando o bien giran. Los flagelos portan también factores antigénicos y determinantes de la cepa bacteriana y constituyen un ligando para el receptor de patrón de patógeno para activar las protecciones innatas del huésped.

Las **fimbrias *(pili)*** («pelo» en latín) son unas estructuras piliformes que se localizan en la parte externa de las bacterias y están formadas por unas subunidades proteicas **(pilina).** Las fimbrias se diferencian morfológicamente de los flagelos por su menor diámetro (3-8 nm frente a 15-20 nm) y por carecer de una estructura helicoidal. Por regla general, a lo largo de toda la superficie de la célula bacteriana existen varios centenares de fimbrias dispuestas de forma uniforme. Su tamaño puede ser de hasta 15-20 µm o muchas veces el tamaño de la célula.

Las fimbrias favorecen la adhesión a otras bacterias o al huésped (sus nombres alternativos son *adhesinas, lectinas, evasinas* y *agresinas*). Las puntas de las fimbrias pueden contener proteínas (lectinas) que se unen a azúcares específicos (p. ej., manosa). Como factor de adherencia **(adhesina),** las fimbrias constituyen un importante determinante de virulencia en la colonización e infección del aparato urinario por *E. coli,* al igual que en la infección por *Neisseria gonorrhoeae* y otras bacterias. Los ***pili* F (*pili* sexuales)** se unen a otras bacterias y configuran una estructura tubuliforme para la transferencia horizontal de grandes segmentos de los cromosomas bacterianos. Estos *pili* están codificados por un plásmido (F).

Bacterias con estructuras alternativas de la pared celular

Las **micobacterias** poseen una capa de peptidoglucano (con una estructura ligeramente distinta) que está entrelazado y unido mediante un enlace covalente a un polímero de arabinogalactano, y rodeado de una **capa lipídica ceriforme** de ácido micólico (ácidos grasos tipo β-hidroxi con ramificaciones α y de alto peso molecular), factor de agregación de micobacterias *(cord)* (glucolípido de trehalosa y dos ácidos micólicos), waxD (glucolípido de 15 a 20 ácidos micólicos y azúcar) y sulfolípidos (v. fig. 12.2C). Estas bacterias se definen como **ácido-alcohol resistentes.** El revestimiento es responsable de la virulencia de estas bacterias y es antifagocítico. Igualmente, los microorganismos pertenecientes a los géneros *Corynebacterium* y *Nocardia* producen ácidos micólicos. Los **micoplasmas** carecen de pared celular de peptidoglucano e incorporan en sus membranas moléculas de esteroides procedentes del huésped.

Estructura y biosíntesis de los principales componentes de la pared celular bacteriana

Los componentes de la pared celular son estructuras grandes que están formadas por polímeros de subunidades. Este tipo de estructura facilita su síntesis. Del mismo modo que los astronautas construyen en el espacio una estación espacial, las bacterias han de enfrentarse a diversos problemas durante el proceso de conexión de los componentes de su pared celular. La síntesis de peptidoglucano, LPS, ácidos teicoicos y la cápsula tiene lugar en el exterior de la bacteria en un espacio alejado de la maquinaria de síntesis y las fuentes de energía del citoplasma situado en el seno de un ambiente inhóspito. Tanto en el caso de la estación espacial como en las bacterias, las subunidades y los precursores prefabricados que formarán la estructura final se ensamblan en el interior en un proceso «industrial», se unen a una estructura y a continuación son transportados a la superficie y conectados a la estructura preexistente. Para disponer de la potencia necesaria y poder efectuar las reacciones de conexión que se producen fuera de la célula, los precursores prefabricados deben estar también activados por enlaces de alta energía (p. ej., fosfatos) u otros medios.

Peptidoglucano (mucopéptido, mureína)

El peptidoglucano es una malla rígida formada por cadenas lineales de polisacáridos similares a una valla que están unidas a través de péptidos. A su vez, el polisacárido se compone de disacáridos repetidos de ***N*-acetilglucosamina (GlcNAc, NAG, G)** y **ácido *N*-acetilmurámico (MurNAc, NAM, M)** (fig. 12.6; v. fig. 12.5).

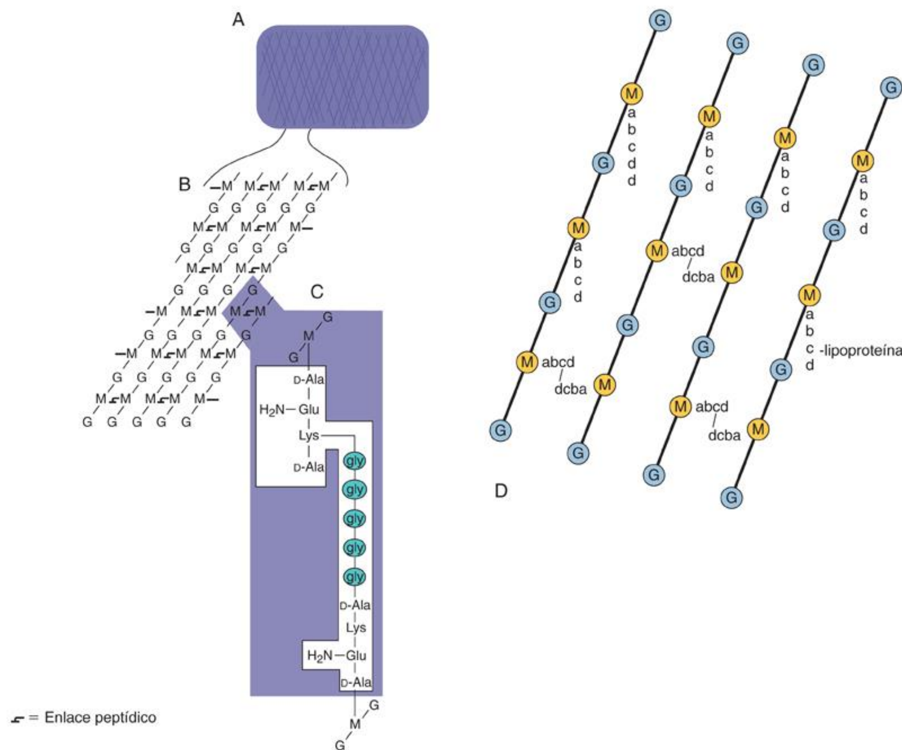


FIG. 12.5 Estructura general del peptidoglucano de la pared celular. (A) El peptidoglucano forma una especie de malla alrededor de la célula. (B) La malla de peptidoglucano está formada por un polímero de polisacárido cruzado por enlaces peptídicos. (C) Los péptidos están entrecruzados a través de un puente peptídico existente entre la D-alanina *(D-Ala)* terminal de una cadena y una lisina *(Lys)* (o bien otro aminoácido de tipo diamino) de otra cadena. En *Staphylococcus aureus,* un puente de pentaglicina (gly_5) se encarga de ampliar el entrecruzamiento. (D) Representación de la estructura del peptidoglucano de *Escherichia coli.* El ácido diaminopimélico (el aminoácido tipo diamino que se encuentra en la tercera posición del péptido) está *unido directamente* a la alanina terminal de otra cadena (de este modo se consigue el entrecruzamiento del peptidoglucano). La lipoproteína ancla la membrana externa al peptidoglucano. *G, N*-acetilglucosamina; *Glu,* ácido *d*-glutámico; *gly,* glicina; *M,* ácido *N*-acetilmurámico. (A-C, Modificadas de Talaro, K., Talaro, A., 1996. *Foundations in Microbiology,* second ed. William C. Brown, Dubuque, IA. D, Modificada de Joklik, W.K., Willett, H.P., Amos, D.B., et al., 1988. *Zinsser Microbiology.* Appleton & Lange, Norwalk, CT.)

Al MurNAc se encuentra unido un tetrapéptido. Este péptido es poco habitual, puesto que contiene aminoácidos tanto en forma D como en forma L (en la naturaleza normalmente no existen aminoácidos en forma D) y, además, se produce mediante la acción de enzimas en lugar de por intervención del ribosoma. Los dos primeros aminoácidos unidos al ácido MurNAc pueden variar en distintos microorganismos.

Los aminoácidos tipo diamino que figuran en tercera posición son esenciales para el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano. Como ejemplos de aminoácidos tipo diamino pueden citarse la lisina y los ácidos diaminopimélico y diaminobutírico. El entrecruzamiento con el péptido se forma entre la amina libre del aminoácido tipo diamino y la D-alanina situada en la cuarta posición de otra cadena. Las bacterias de la especie *S. aureus* y otras bacterias grampositivas utilizan un puente (p. ej., glicina pentapéptido) entre estos aminoácidos con el fin de aumentar la longitud del entrecruzamiento. La forma precursora del péptido posee una D-alanina adicional que se libera durante la formación del entrecruzamiento.

En las bacterias grampositivas, el peptidoglucano forma múltiples capas y presenta a menudo una conformación tridimensional que origina una pared celular muy fuerte y rígida. Por el contrario, los peptidoglucanos de la pared celular de las bacterias gramnegativas solo tienen el espesor de una molécula (capa). La rigidez de la malla de peptidoglucano depende del número de entrecruzamientos y de su longitud. La **lisozima** dispersa el peptidoglucano por escisión del glucano, como se muestra en la figura 12.6.

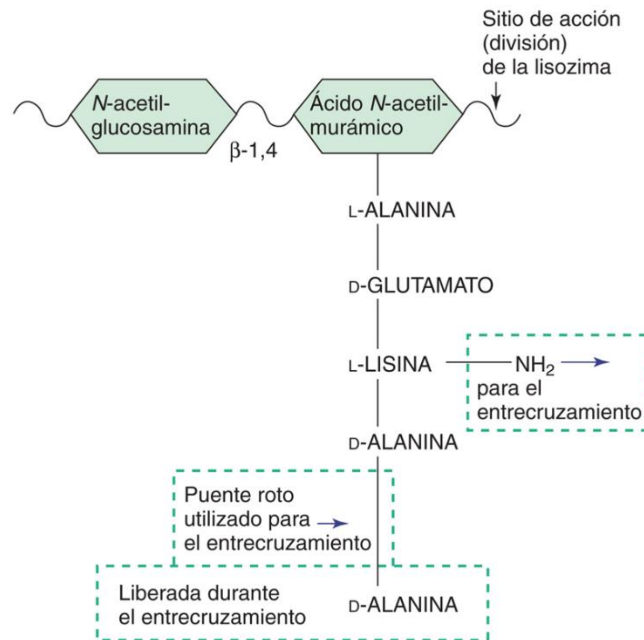


FIG. 12.6 Precursor del peptidoglucano. El peptidoglucano se elabora a partir de unidades prefabricadas que contienen un pentapéptido unido al ácido *N*-acetilmurámico. El pentapéptido contiene una unidad D-alanina-D-alanina en posición terminal. Este dipéptido es necesario para el entrecruzamiento del peptidoglucano y constituye la base de acción de los antibióticos β-lactámicos y de la vancomicina. Se indica el enlace disacárido β-1,4 desdoblado por la lisozima.

Síntesis del peptidoglucano

La síntesis del peptidoglucano consta de cuatro fases (fig. 12.7). En primer lugar, en el interior de la célula se sintetizan y activan los precursores. La glucosamina se convierte en MurNAc a través de un proceso enzimático; a continuación, este es activado energéticamente mediante una reacción con trifosfato de uridina para formar difosfato de uridina-ácido *N*-acetilmurámico (UDP-MurNAc). A continuación, el precursor pentapéptido UDP-MurNAc se ensambla a través de una serie de pasos enzimáticos.

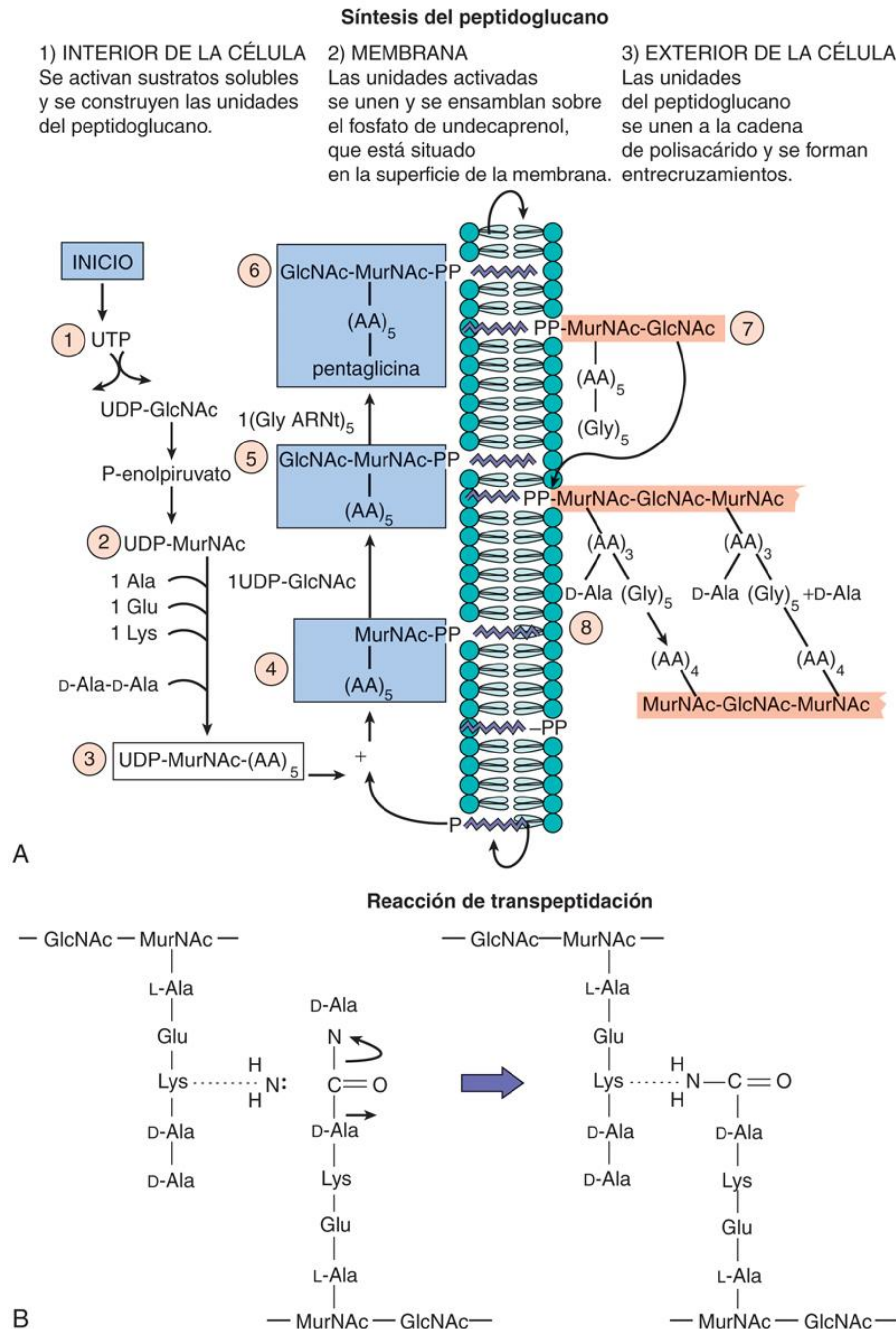


FIG. 12.7 Síntesis del peptidoglucano. (A) La síntesis del peptidoglucano ocurre en cuatro fases: 1) el peptidoglucano se sintetiza a partir de unas unidades prefabricadas que se producen y activan para la unión y el transporte en el interior de la célula; 2) en la membrana, las unidades se unen a la cinta transportadora de fosfato de undecaprenol, con lo que se finaliza su proceso de fabricación; 3) la unidad es trasladada al exterior de la célula, y 4) la unidad se une a la cadena de polisacárido y, asimismo, se entrecruza con el péptido para dar por finalizada su construcción. *Staphylococcus aureus* utiliza un enlace pentaglicina en los enlaces cruzados. Una construcción de este tipo puede compararse al montaje de una estación espacial a partir de unidades prefabricadas. (B) La reacción de entrecruzamiento es una transpeptidación. *Escherichia coli* utiliza un enlace cruzado directo entre D-alanina y lisina. Un enlace peptídico (producido en el interior de la célula) es canjeado por otro (en el exterior de la célula) con liberación de D-alanina. Las enzimas que catalizan estas reacciones se denominan *D-alanina, D-alanina transpeptidasa o carboxipeptidasas*. Estas enzimas son los objetivos de los antibióticos β-lactámicos, por lo que también se denominan proteínas de unión a la penicilina. *AA_3*, tripéptido; *AA_4*, tetrapéptido con D-alanina terminal; *AA_5*, pentapéptido con D-alanina-D-alanina; *ARNt,* ácido ribonucleico de transferencia; *Glu,* glutamato; *Gly_5*, glicina pentapéptido; *Lys,* lisina; *MurNAc-PP,* ácido *N*-acetilmurámico difosfato; *UDP-GlcNAc,* difosfato de uridina *N*-acetilglucosamina; *UTP,* trifosfato de uridina.

En la segunda fase, el pentapéptido UDP-MurNAc se une a una estructura similar a una «cinta transportadora» denominada **bactoprenol (undecaprenol [C_{55} isoprenoide])** en la membrana citoplasmática y se libera monofosfato de uridina. Se añade entonces GlcNAc para dar lugar al disacárido que formará el peptidoglucano. Algunas bacterias (como *S. aureus*) añaden una pentaglicina u otra cadena al aminoácido tipo diamino en la posición tercera de la cadena peptídica con el fin de aumentar la longitud del entrecruzamiento.

En la tercera fase, la molécula de bactoprenol con su precursor del péptido-disacárido se transloca a la superficie exterior de la membrana por una enzima flipasa.

En la última fase, se extiende el peptidoglucano en la superficie externa de la membrana plasmática. El disacárido GlcNAc-MurNAc se une a una cadena polipeptídica mediante la acción de unas enzimas conocidas como **transglucosilasas** que utilizan como fuente de energía para la reacción un enlace pirofosfato formado entre el disacárido y el bactoprenol. El pirofosfato de bactoprenol se transforma de nuevo en fosfato de bactoprenol y se recicla. La **bacitracina** bloquea el reciclado. Las cadenas de péptidos procedentes de cadenas adyacentes de glucanos se entrecruzan entre sí mediante el intercambio de un puente peptídico **(transpeptidación)** entre la amina libre del aminoácido situada en la tercera posición del pentapéptido (p. ej., lisina) o la *N*-terminal de la cadena de pentaglicina unida, por un lado, y la D-alanina que está en la posición cuarta de la otra cadena peptídica, por otro lado, con lo que se libera la D-alanina terminal del precursor. Este paso no exige la presencia de energía, dado que se compensa con los enlaces peptídicos.

La reacción de entrecruzamiento es catalizada por **transpeptidasas** ligadas a la membrana. Unas enzimas afines, denominadas **D-carboxipeptidasas,** se encargan de eliminar las D-alaninas terminales extra con el objeto de limitar el grado de entrecruzamiento. Las transpeptidasas y las carboxipeptidasas se denominan **proteínas de unión a la penicilina (PBP),** puesto que constituyen los objetivos de la penicilina y otros antibióticos β-lactámicos. Cuando se unen a estas enzimas, la *penicilina* y los **antibióticos β-lactámicos** afines se asemejan a la conformación del «estado de transición» del sustrato D-Ala-D-Ala cuando están unidos a estas enzimas. La **vancomicina** se une como una pinza a la estructura D-Ala-D-Ala para bloquear estas reacciones. Para la extensión del peptidoglucano se utilizan diferentes proteínas de unión a la penicilina que crean un tabique para la división celular y para curvar la estructura en malla del peptidoglucano (forma de la célula). La extensión y el entrecruzamiento de los peptidoglucanos son necesarios para el crecimiento y la división celular.

El peptidoglucano está sometido a unos procesos de síntesis y degradación constantes de forma coordinada. Las **autolisinas,** como la lisozima, son importantes en la determinación de la forma de la bacteria. La inhibición de la síntesis o el entrecruzamiento del peptidoglucano no detienen a las autolisinas, sino que su acción continuada debilita la malla y la estructura bacteriana hasta ocasionar la lisis y la muerte celulares. La síntesis de nuevo peptidoglucano no tiene lugar durante la fase de agotamiento de nutrientes, lo que ocasiona su debilitamiento y, en consecuencia, la disminución de la fiabilidad de la tinción de Gram.

En medicina es fundamental conocer el proceso de biosíntesis del peptidoglucano, puesto que este tipo de reacciones son exclusivas de las células bacterianas; por tanto, pueden ser inhibidas con escasos o nulos efectos adversos para las células del huésped (el ser humano). Como se ha mencionado anteriormente, diversos antibióticos actúan sobre uno o más pasos de esta vía (v. cap. 17).

Ácidos teicoicos

Los **ácidos teicoicos** y **lipoteicoicos** son polímeros de ribosa o glicerol modificados químicamente y unidos por grupos fosfato (fig. 12.8). A los grupos hidroxilo del glicerol o de la ribosa pueden unirse azúcares, colina o D-alanina, los cuales actúan como determinantes antigénicos. Estas moléculas se diferencian mediante la utilización de anticuerpos y pueden determinar el serotipo bacteriano. El ácido lipoteicoico posee un ácido graso que está unido a la membrana. Los ácidos lipoteicoico y teicoico se ensamblan a partir de unos bloques activados sobre el bactoprenol, tras lo que se translocan a la superficie externa de forma parecida a los peptidoglucanos. El ácido teicoico está unido enzimáticamente al grupo *N*-terminal del péptido del peptidoglucano y también se secreta desde las células.

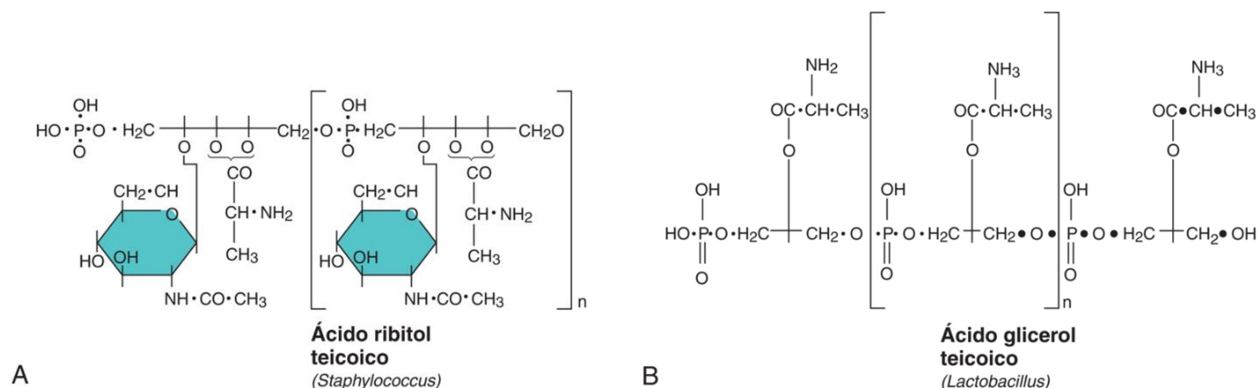


FIG. 12.8 Ácido teicoico. El ácido teicoico es un polímero de ribitol modificado químicamente (A) o bien de glicerol fosfato (B). La naturaleza de la modificación (p. ej., azúcares, aminoácidos) puede definir el serotipo de la bacteria. El ácido teicoico puede estar unido mediante un enlace covalente al peptidoglucano. El ácido lipoteicoico está anclado a la membrana citoplasmática mediante un enlace covalente con un ácido graso.

Lipopolisacárido

El **LPS** está formado por tres regiones estructurales: lípido A, región central del polisacárido (región central rugosa) y antígeno O (fig. 12.9). El lípido A constituye un componente básico del lipopolisacárido que es esencial para la viabilidad de la bacteria. El lípido A es el responsable de la actividad endotóxica del LPS. Posee un esqueleto de tipo disacárido glucosamina fosforilado con ácidos grasos para fijar la estructura a la membrana externa. Los fosfatos conectan las unidades de LPS formando agregados. Así, una cadena de azúcares se une al esqueleto disacárido y se extiende hacia el exterior de la bacteria. La región central *(core)* del lipopolisacárido es un lipopolisacárido ramificado formado por un número de azúcares comprendido entre 9 y 12. La mayor parte de esta región central también es clave para la estructura del lipopolisacárido y la viabilidad de la bacteria. La región central contiene un azúcar poco frecuente, denominado 2-ceto-3-desoxi-octanoato, y se fosforila. *Los cationes divalentes unen los fosfatos en la zona central del LPS para reforzar la membrana externa.* El antígeno O está unido a la región central y se proyecta hacia el exterior de la bacteria. Se trata de un lipopolisacárido lineal largo formado por 50 a 100 unidades de sacáridos (4-7 moléculas de azúcar por unidad). El **LOS,** presente en las especies pertenecientes al género *Neisseria,* carece de la porción de antígeno O del LPS. El antígeno O más corto permite que los agregados de LOS se desprendan y disminuye la protección de la membrana, de modo que *Neisseria* es más susceptible a la lisis mediada por el sistema de complemento del huésped.

FIG. 12.9 Lipopolisacárido *(LPS)* de la envoltura celular gramnegativa. (A) Segmento de la molécula que muestra la disposición de los principales componentes. Cada molécula de LPS posee un lípido A, una región central del polisacárido y numerosas unidades del antígeno O repetidas. (B) Unidad de repetición típica de antígeno O en *Salmonella typhimurium.* (C) Región central *(core)* del polisacárido. (D) Estructura del lípido A de *S. typhimurium.* (Modificada de Brooks, G.F., Butel, J.S., Ornston, L.N., 1991. *Jawetz, Melnick, and Aldenberg's Medical Microbiology,* nineteenth ed. Appleton & Lange, Norwalk, CT.)

La estructura del LPS se utiliza en la clasificación de las bacterias. La estructura básica del lípido A es idéntica en las bacterias afines y, por otra parte, es semejante en todas las bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae. La región central es idéntica en cada especie bacteriana. El antígeno O diferencia los serotipos (cepas) de una especie bacteriana determinada. Por ejemplo, el serotipo O157:H7 (antígeno O:flagelina) se emplea para identificar cepas de *E. coli* que producen el síndrome hemolítico-urémico.

El lípido A y la región central son sintetizadas por enzimas de forma secuencial en la superficie interna de la membrana citoplasmática y después se translocan a través de la membrana. Las unidades de antígeno O se unen a una molécula de bactoprenol, se translocan al exterior de la membrana citoplasmática y 50-100 de estas unidades se unen de forma secuencial a la cadena de antígeno O en fase de formación. Una vez formada, la cadena de antígeno O se transfiere a la estructura de la región central del lípido A. Toda la molécula de LPS se transloca a continuación por un grupo de proteínas que forman un ascensor similar a una cadena de cubos desde la membrana citoplasmática a través del peptidoglucano, el espacio periplasmático y hasta la superficie exterior de la membrana externa.

División celular

La replicación del cromosoma bacteriano desencadena también el inicio de la división celular (fig. 12.10). La producción de dos células hijas exige el crecimiento y la ampliación de los componentes de la pared celular, seguidos de la formación de un tabique (pared cruzada) que dividirá las bacterias hijas en dos células. Este tabique se compone de dos membranas separadas por dos capas de peptidoglucano. La formación del tabique se inicia en la zona media de la célula, en un punto definido por la presencia de complejos proteicos unidos a un anillo proteico filamentoso que tapiza el interior de la membrana citoplasmática. El tabique crece a partir de zonas opuestas hacia el centro de la célula y provoca la separación de las células hijas. Este proceso requiere la presencia de unas transpeptidasas especiales (PBP) y otras enzimas. En los estreptococos, estas zonas de crecimiento forman un ángulo de 180° entre sí. En cambio, la zona de crecimiento se dispone en un ángulo de 90° en los estafilococos. Una separación incompleta del tabique puede hacer que las bacterias permanezcan unidas y formen cadenas (p. ej., estreptococos) o racimos (p. ej., estafilococos).

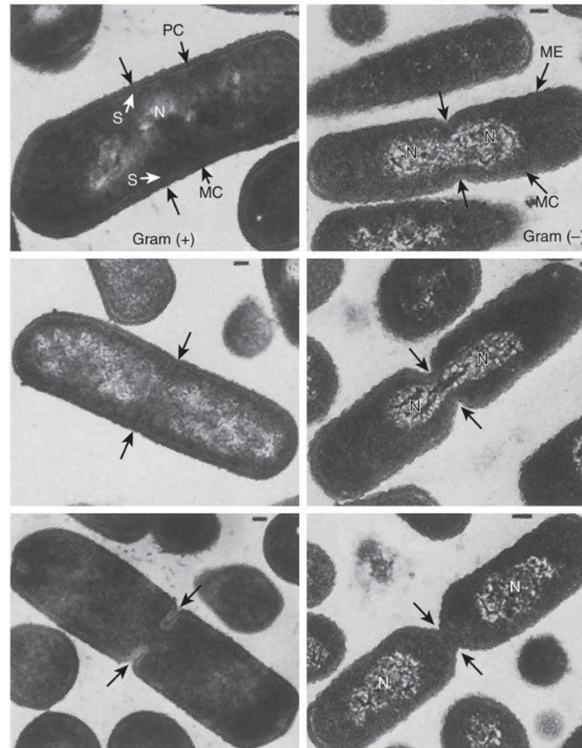


FIG. 12.10 Fotografías al microscopio electrónico de la división celular de bacterias grampositivas *(Bacillus subtilis) (izquierda)* y de la división celular de bacterias gramnegativas *(Escherichia coli) (derecha)*. Progresión de la división celular. *MC,* membrana citoplasmática; *ME,* membrana externa; *N,* nucleoide; *PC,* pared celular; *S,* tabique (septo). Barra = 0,2 μm. (De Slots, J., Taubman, M.A., 1992. *Contemporary Oral Biology and Immunology*. Mosby, St. Louis, MO.)

Esporas

Algunas bacterias grampositivas, pero no las gramnegativas, pertenecientes a géneros como *Bacillus* (p. ej., *B. anthracis*) y *Clostridium* (p. ej., *C. tetani* o *botulinum*) (bacterias de suelos) son capaces de formar esporas. En condiciones ambientales adversas, como la desaparición de un nutriente, estas bacterias pueden pasar de un **estado vegetativo** a un **estado de latencia** o de **espora.** La localización de la espora en el interior de la célula constituye una característica de cada bacteria que puede facilitar su identificación.

La espora es una estructura deshidratada formada por múltiples capas que protege a la bacteria y le permite vivir en un «estado de latencia» (fig. 12.11). La espora contiene una copia completa del cromosoma bacteriano, las concentraciones mínimas imprescindibles de sus ribosomas y proteínas esenciales y una elevada concentración de **calcio unido a ácido dipicolínico.** Asimismo, la espora posee una membrana interna, dos capas de peptidoglucano y una capa proteica semejante a la queratina externa. En el examen al microscopio óptico, la espora aparece como una estructura refringente (brillante). La estructura de la espora protege el ADN del genoma bacteriano del calor intenso, la irradiación y la acción de la mayoría de enzimas y sustancias químicas. De hecho, las esporas bacterianas son tan resistentes a los factores ambientales que pueden mantener su viabilidad durante siglos. Además, las esporas son difíciles de descontaminar mediante los desinfectantes convencionales y las condiciones del autoclave.

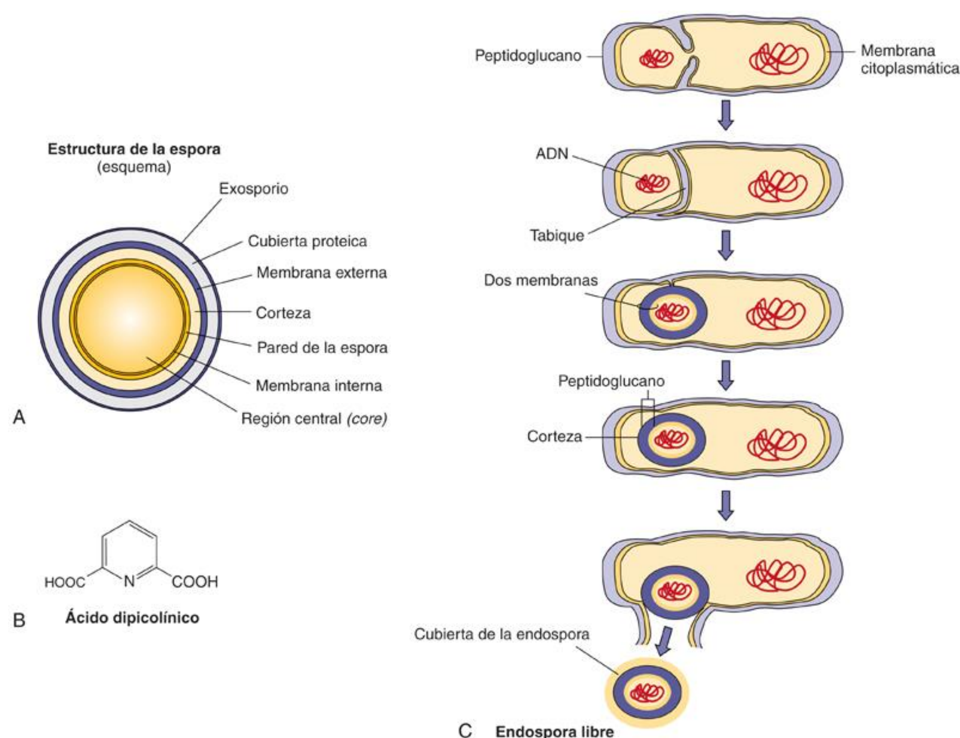


FIG. 12.11 (A) Estructura de una espora. (B) Las concentraciones elevadas de ácido dipicolínico en la espora se ligan al calcio y estabilizan el contenido. (C) Esporogenia, el proceso de la formación de endosporas.

El agotamiento de nutrientes específicos (p. ej., alanina) en el medio de crecimiento desencadena una cascada de procesos genéticos (comparable a un proceso de diferenciación) que ocasiona la producción de una espora. Los ARN mensajeros de la espora comienzan a transcribirse al tiempo que otros ARNm dejan de hacerlo. Asimismo, se produce ácido dipicolínico y con frecuencia se eliminan antibióticos y toxinas. Tras la duplicación del cromosoma, una copia de ADN y los contenidos citoplasmáticos (**región central** o ***core***) son rodeados por la membrana citoplasmática, el peptidoglucano y la membrana del tabique. De este modo, el ADN queda recubierto por las dos capas de membrana y el peptidoglucano que normalmente dividiría a la célula. Estas dos capas están rodeadas por la **corteza,** formada por una capa delgada interna de peptidoglucano rígido fuertemente entrecruzado que rodea una membrana (que suele ser la membrana citoplasmática) y por una laxa capa externa de peptidoglucano. La corteza se rodea de una dura **capa proteica semejante a la queratina** que protege a la espora. La duración del proceso es de 6 a 8 horas.

La germinación o transformación de las esporas en el estado vegetativo es estimulada por la alteración de la continuidad de la capa externa debido a factores mecánicos, el pH, el calor u otros parámetros; de igual forma, requiere la presencia de agua y un nutriente desencadenante (p. ej., alanina). El proceso dura aproximadamente 90 minutos. Cuando ha empezado el proceso de germinación, la espora capta agua, se hincha, pierde sus capas y produce una nueva célula vegetativa que es idéntica a la célula original, con lo que finaliza todo el ciclo. Asimismo, una vez se ha iniciado la germinación y se ha deteriorado la envoltura, la espora se debilita, se hace vulnerable y se puede inactivar de forma semejante a cualquier otra bacteria.

Bibliografía

Bower S, Rosenthal KS. Bacterial cell walls: the armor, artillery and Achilles heel. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14:309–317.

Daniel RA, Errington J. Control of cell morphogenesis in bacteria: two distinct ways to make a rod-shaped cell. *Cell*. 2003;113:767–776.

Lutkenhaus J. The regulation of bacterial cell division: a time and place for it. *Curr Opin Microbiol*. 1998;1:210–215.

Meroueh SO, Bencze KZ, Hesek D, et al. Three-dimensional structure of the bacterial cell wall peptidoglycan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:4404–4409.

Nanninga N. Morphogenesis of Escherichia coli. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62:110–129.

Sherman DJ, Xie R, Taylor RJ, et al. Lipopolysaccharide is transported to the cell surface by a membrane-to-membrane protein bridge. *Science*. 2018;359:798–801: http://dx.doi.org/10.1126/science.aar1886.

Staley JT, Gunsalus RP, Lory S, et al. *Microbial Life*. Second ed. Sinauer: Sunderland, MA; 2007.

Talaro K. *Foundations in Microbiology*. Sixth ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Willey J, Sherwood L, Woolverton C. *Prescott/Harley/Klein's Microbiology*. Seventh ed. New York: McGraw-Hill; 2007.

Zhao H, Patel V, Helmann JD. Don't let sleeping dogmas lie: new views of peptidoglycan synthesis and its regulation. *Molecular Microbiology*. 2017;106:847–860.

Preguntas

1. ¿Cómo influyen en la infección bacteriana y el tratamiento las diferencias existentes entre los procariotas y los eucariotas (v. tabla 12.1.)?
2. ¿Cómo influyen las diferencias existentes entre la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas en las manifestaciones clínicas, su detección y el tratamiento (v. tabla 12.4)?
3. Enumere los componentes de la pared celular que contribuyen a la virulencia de las bacterias protegiéndolas de las respuestas inmunitarias. Enumere los componentes que contribuyen a la virulencia ocasionando la aparición de respuestas tóxicas en el huésped humano.
4. Cuando se inhibe la síntesis de peptidoglucano, ¿qué procesos ocasionan la muerte de las bacterias? Enumere los precursores que aparecerían en el interior de la bacteria si se inhibiese el reciclado del bactoprenol mediante penicilina, vancomicina o bacitracina.
5. ¿Por qué las esporas son más resistentes a los factores ambientales?
6. En el laboratorio se desearía eliminar de forma selectiva las bacterias grampositivas de una mezcla de bacterias grampositivas y gramnegativas. ¿Cuál de los siguientes procedimientos sería el más adecuado y por qué o por qué no?

    a. Tratamiento con EDTA (un quelante catiónico divalente).
    b. Tratamiento con un detergente suave.
    c. Tratamiento con lisozima.
    d. Tratamiento con transpeptidasa.
    e. Tratamiento con ampicilina (un antibiótico β-lactámico hidrófilo).

13: Metabolismo y genética de las bacterias

Metabolismo bacteriano

Las bacterias han desarrollado diferentes estrategias para obtener y utilizar las materias primas necesarias para crecer y sobrevivir en el cuerpo humano. Las diferencias en los requisitos metabólicos y sus procesos y productos permiten distinguir las bacterias, definen sus hábitats dentro de nuestros cuerpos y proporcionan dianas para los fármacos antimicrobianos. Las bacterias han desarrollado medios sofisticados para regular su crecimiento y controlar la expresión de proteínas y enzimas en respuesta a su entorno. Entre ellos se incluyen mecanismos para expresar factores de virulencia apropiados dentro de partes específicas del cuerpo humano. También han desarrollado formas de compartir ácido desoxirribonucleico (ADN) para adquirir nuevas ventajas selectivas en entornos hostiles, incluida la presencia de antibióticos.

Necesidades metabólicas

El crecimiento bacteriano requiere una fuente de energía y la materia prima necesaria para fabricar las proteínas, las estructuras y las membranas que conforman la maquinaria estructural y bioquímica de la célula. Las bacterias deben obtener o sintetizar los aminoácidos, los carbohidratos y los lípidos utilizados para fabricar las unidades («bloques») que constituyen las células.

Las necesidades mínimas para el crecimiento son una fuente de carbono y nitrógeno, una fuente de energía, agua y diversos iones. Los elementos esenciales son los componentes de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (C, O, H, N, S, P), iones importantes (K, Na, Mg, Ca, Cl) y componentes de las enzimas (Fe, Zn, Mn, Mo, Se, Co, Cu, Ni). El **hierro** es tan importante que muchas bacterias secretan proteínas especiales (sideróforos) para concentrarlo a partir de soluciones diluidas, y nuestros cuerpos secuestran el hierro para reducir su disponibilidad como método de protección.

Aunque el oxígeno (gas O_2) es esencial para el ser humano, en realidad constituye una sustancia tóxica para muchas bacterias. Algunos microorganismos (p. ej., *Clostridium perfringens,* causante de gangrena gaseosa) no pueden crecer en presencia de oxígeno. Este tipo de bacterias son conocidas como **anaerobias estrictas.** En cambio, otras bacterias (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis,* causante de la tuberculosis) requieren la presencia de oxígeno molecular para su metabolismo y crecimiento y, en consecuencia, se denominan **aerobias estrictas.** Sin embargo, la mayoría de las bacterias puede crecer tanto en presencia como en ausencia de oxígeno, en cuyo caso reciben el nombre de **anaerobias facultativas.** Las bacterias aerobias producen las enzimas superóxido dismutasa y catalasa, que pueden detoxificar el peróxido de hidrógeno y los radicales superóxido, que son los productos tóxicos del metabolismo aerobio y están producidos por los neutrófilos y los macrófagos para destruir las bacterias.

Las necesidades nutricionales y los metabolitos producidos pueden utilizarse también como método de clasificación de las diferentes bacterias. Algunas bacterias, como determinadas cepas de *Escherichia coli* (un elemento de la flora intestinal), pueden sintetizar todos los aminoácidos, nucleótidos, lípidos y carbohidratos necesarios para el crecimiento y la división, mientras que las necesidades para el crecimiento del germen responsable de la sífilis, *Treponema pallidum,* son tan complejas que todavía no se ha conseguido desarrollar un medio de cultivo para permitir su crecimiento en el laboratorio. Las bacterias que dependen exclusivamente de sustancias químicas inorgánicas y de una fuente de carbono (CO_2) para producir energía se denominan autótrofas (litótrofas), mientras que las bacterias y las células animales que requieren fuentes de carbono orgánico se conocen como heterótrofas (organótrofas). Los laboratorios de microbiología clínica diferencian a las bacterias por su capacidad de proliferar en fuentes de carbono específicas (p. ej., la lactosa) y por la elaboración de productos metabólicos finales (p. ej., etanol, ácido láctico, ácido succínico).

El metabolismo de la flora bacteriana saprofita se optimiza en función del pH, la concentración iónica y los tipos de alimentos presentes en su entorno en el interior del cuerpo. Al igual que en la panza de una vaca, las bacterias del aparato gastrointestinal (GI) degradan los carbohidratos complejos en compuestos más simples y producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC; p. ej., butirato, propionato, lactato, acetato) como bioproductos de la **fermentación.** El ácido láctico y los AGCC producidos pueden disminuir el pH de la luz, y se absorben y metabolizan con más facilidad y modulan la respuesta inmunitaria. Los cambios en la dieta, del agua o de la salud, los antibióticos y ciertos fármacos pueden modificar el entorno e influir en el metabolismo y la composición de los microorganismos en el aparato GI. Las bacterias, como el género *Lactobacillus,* que pueden mejorar la función de la flora saprofita digestiva se incluyen en los tratamientos probióticos (cuadro 13.1).

Cuadro 13.1 Metabolismo de los probióticos y los microorganismos gastrointestinales

Los microorganismos probióticos son fundamentalmente bacterias grampositivas como las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium,* y la levadura *Saccharomyces boulardii* (Stone, S., Edmonds, R., Rosenthal, K.S., 2013. Probiotics: helping out the normal flora. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 21:305-311; Saad, N., Delattre, C., Urdaci, M., et al., 2013. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *Food Science Technology* 50:1-16). *Bifidobacterium infantis* es una de las bacterias adquiridas por los recién nacidos y seleccionadas a continuación por los carbohidratos complejos en la leche materna. Los probióticos constan de microorganismos que pueden ingerirse, facilitan el desarrollo y el metabolismo de una flora intestinal sana e influyen en las células del sistema inmunitario. Muchas de estas bacterias probióticas están presentes en el yogur y son capaces de metabolizar carbohidratos complejos, como los de la leche. Estas bacterias degradan los carbohidratos complejos en compuestos más simples y producen ácidos grasos de cadena corta (p. ej., butirato, propionato, lactato, acetato) como bioproductos de la **fermentación.** El ácido láctico y los ácidos grasos de cadena corta producidos pueden disminuir el pH de la luz y son absorbidos y metabolizados con más facilidad. La acidificación del colon puede seleccionar y promover el crecimiento de bacterias endógenas productoras de lactato beneficiosas. Los ácidos grasos de cadena corta son captados por el intestino y el cuerpo los metaboliza de un modo más eficiente, potencian el crecimiento celular y mejoran la función de barrera del revestimiento de células epiteliales en el aparato digestivo, además de apoyar el crecimiento de los linfocitos T reguladores para limitar las respuestas inflamatoria y autoinmune (Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., et al., 2013. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 341:569-573).

Parte de la flora bacteriana normal, como *Bacteroidetes* y *Firmicutes,* es más eficiente que otra en cuanto a la degradación de los carbohidratos complejos, incluyendo compuestos de la pared celular de las plantas (celulosa, pectina, xilano) y mucinas o sulfatos de condroitina de la capa mucosa protectora del intestino. El aumento en la proporción de estas bacterias en el microbioma intestinal puede dar lugar a obesidad (Vijay-Kumar, M., Aitken, J.D., Carvalho, F.A., et al., 2010. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 328: 228-231).

Metabolismo, energía y biosíntesis

Para sobrevivir, todas las células precisan un aporte constante de energía. Esta energía se obtiene a partir de la degradación controlada de diversos sustratos orgánicos (carbohidratos, lípidos y proteínas). Este proceso de degradación de los sustratos y de su conversión en energía utilizable se conoce como **catabolismo.** La energía así obtenida puede emplearse luego en la síntesis de los componentes celulares (paredes celulares, proteínas, ácidos grasos y ácidos nucleicos), proceso que recibe el nombre de **anabolismo.** El conjunto de estos dos procesos, que están muy interrelacionados e integrados, se conoce como **metabolismo intermedio.**

Por regla general, el proceso metabólico comienza en el ambiente celular externo con la hidrólisis de grandes macromoléculas por parte de enzimas específicas (fig. 13.1). Las moléculas de menor tamaño así obtenidas (monosacáridos, péptidos cortos y ácidos grasos) son transportadas luego a través de las membranas celulares hacia el interior del citoplasma por medio de unos mecanismos de transporte (activos o pasivos) específicos de cada metabolito. Estos mecanismos pueden utilizar un transportador específico o bien proteínas de transporte de membrana con el fin de concentrar metabolitos a partir del medio extracelular. Los metabolitos se transforman en un producto intermedio universal, el **ácido pirúvico,** a través de una o más rutas. A partir del ácido pirúvico, los carbonos se pueden destinar a la producción de energía o bien a la síntesis de nuevos carbohidratos, aminoácidos, lípidos y ácidos nucleicos.

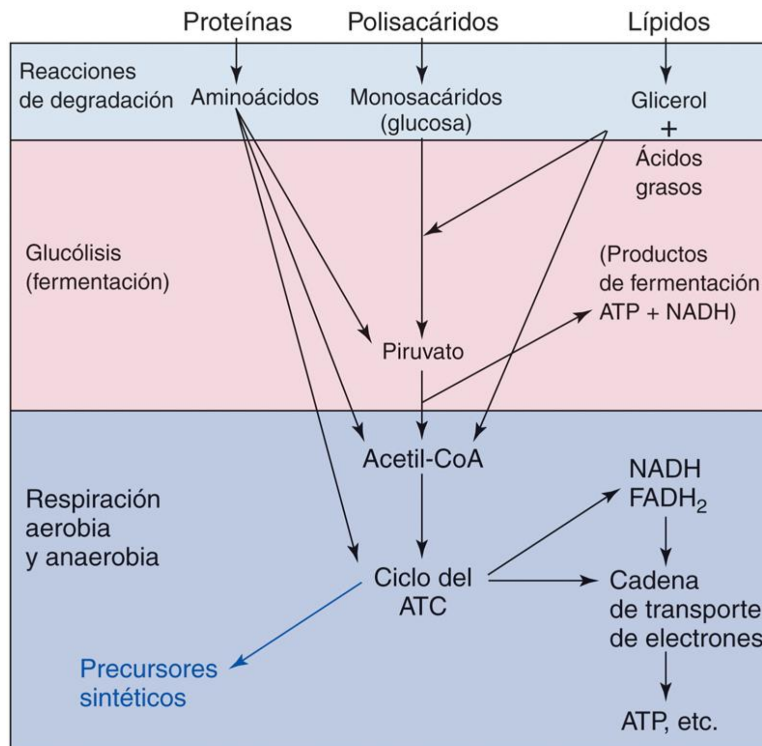


FIG. 13.1 El catabolismo de las proteínas, los polisacáridos y los lípidos produce glucosa, piruvato o productos intermedios del ciclo del ácido tricarboxílico *(ATC)* y, finalmente, energía en forma de trifosfato de adenosina *(ATP)* o de la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido *(NADH)*. *CoA*, coenzima A.

En lugar de liberar toda la energía de la glucosa en forma de calor (para la combustión), las bacterias degradan la mucosa en pasos discretos y capturan la energía en forma de sustancias químicas y electroquímicas utilizables. La energía química está normalmente como enlaces fosfato de alta energía en forma de **trifosfato de adenosina (ATP)** o trifosfato de guanosina (GTP), mientras que la energía electroquímica se almacena mediante la reducción (añadiendo electrones) del **nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) al nicotinamida adenina dinucleótido hidruro (NADH)** o desde flavina adenina dinucleótido (FAD) al $FADH_2$. El **NADH** puede convertirse mediante una serie de reacciones de oxidorreducción en **gradientes de potencial eléctrico (Eh)** y químicos (pH) a través de la membrana citoplasmática. La energía electroquímica puede ser usada por la **ATP sintetasa** para impulsar la fosforilación del difosfato de adenosina a ATP y para impulsar los giros de los flagelos y el transporte de las moléculas a través de la membrana.

Las bacterias producen energía a partir de la glucosa a través de (enumerados por orden creciente de eficiencia): fermentación, respiración anaerobia (en ambos casos en ausencia de oxígeno) o respiración aerobia. La respiración aerobia logra convertir los seis átomos de carbono de la glucosa en CO_2 y agua (H_2O) además de energía, mientras que los metabolitos finales de la fermentación son compuestos de dos y tres átomos de carbono. Se remite al lector interesado en una descripción más detallada del metabolismo a la consulta de textos de bioquímica.

Glucólisis y fermentación

La ruta glucolítica más frecuente, o ruta de Embden-Meyerhof-Parnas, ocurre tanto en condiciones aerobias como anaerobias. El rendimiento de esta vía es de dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa, dos moléculas de NADH reducido y dos moléculas de piruvato.

La **fermentación** sucede sin oxígeno y el ácido pirúvico producido por glucólisis es convertido posteriormente en diversos productos metabólicos finales en función de las especies bacterianas. Muchas bacterias se identifican según estos productos metabólicos finales del proceso de fermentación (fig. 13.2). En mayor medida que el oxígeno, estas moléculas orgánicas son utilizadas como aceptores de electrones para reciclar la forma reducida NADH en la forma no reducida NAD. En las levaduras, el metabolismo fermentativo ocasiona la conversión del piruvato en etanol y CO_2. En cambio, la fermentación alcohólica es infrecuente en las bacterias, en las que es más frecuente la conversión de ácido pirúvico en ácido láctico en un solo paso. Este proceso es responsable de la transformación de la leche en yogur y del repollo en chucrut. Otras bacterias utilizan rutas de fermentación más complejas, con formación de ácidos, alcoholes y, a menudo, gases (muchos de los cuales desprenden un olor desagradable). Estos productos proporcionan, asimismo, sabor a diversos quesos y vinos, y olores a infecciones de heridas y de otros tipos.

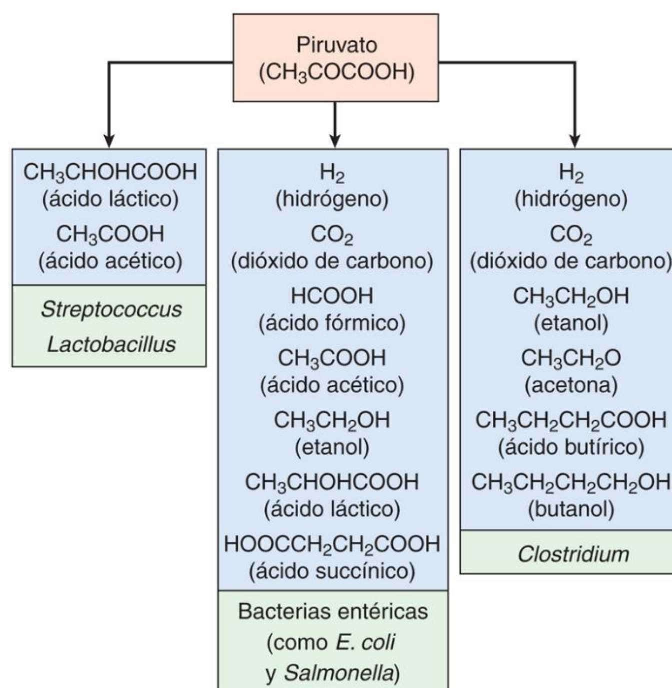


FIG. 13.2 La fermentación del piruvato por diferentes microorganismos produce la aparición de distintos productos metabólicos finales. El laboratorio utiliza estas rutas y productos metabólicos finales para diferenciar las distintas bacterias.

Respiración aerobia

En presencia de oxígeno, el ácido pirúvico producido a partir de la glucólisis y el metabolismo de otros sustratos puede ser oxidado por completo (combustión controlada) hasta H_2O y CO_2 a través del llamado ciclo del ácido tricarboxílico (ATC), mediante el cual se produce energía adicional. El proceso comienza con la producción de acetilcoenzima A (acetil-CoA) y la liberación de CO_2, y también se producen dos moléculas de NADH a partir del piruvato. Los otros dos carbonos procedentes del piruvato entran a continuación en el ciclo del ATC en forma de acetil-CoA por condensación con oxalacetato y se origina una molécula de citrato de seis átomos de carbono. En una serie escalonada de reacciones de tipo oxidativo, el citrato se convierte de nuevo en oxalacetato (el ciclo), con la producción teórica por cada molécula de piruvato de 2 moles de CO_2, 3 moles de NADH, 1 mol de $FADH_2$ y 1 mol de GPT.

El ciclo del ATC permite al organismo generar una cantidad mucho mayor de energía por mol de glucosa que la que se conseguiría exclusivamente a partir de la glucólisis. Además del GTP (un equivalente del ATP) producido por la fosforilación a nivel de sustrato, la conversión del NADH y el $FADH_2$ de vuelta a NAD y FAD contribuye con electrones a la cadena de transporte de electrones para producir ATP. En esta cadena, los electrones pasan de forma gradual a través de una serie de pares de donantes-aceptores (p. ej., citocromos), con la producción final de oxígeno **(respiración aerobia)** para generar tres moléculas de ATP por cada molécula de NADH y dos ATP por cada molécula de $FADH_2$. *Mientras que en la fermentación se producen solamente dos moléculas de ATP por molécula de glucosa, el metabolismo aerobio con el transporte de electrones y un ciclo de ATC completo pueden generar 19 veces más energía (38 moléculas de ATP) con el mismo sustrato inicial (y resulta mucho menos olorosa).*

Además de una generación eficiente de ATP a partir de la glucosa (y también de otros carbohidratos), el ciclo del ATC constituye un medio por el cual los carbonos procedentes de los **lípidos** (en forma de acetil-CoA) pueden desviarse hacia la producción de energía o la generación de precursores biosintéticos. De manera semejante, el ciclo incluye diversas etapas a las que se pueden incorporar **aminoácidos desaminados.** Por ejemplo, mientras que la desaminación del ácido glutámico da lugar a α-cetoglutarato, la desaminación del ácido aspártico origina oxalacetato (ambos son metabolitos intermedios del ciclo del ATC). Por tanto, el ciclo del ATC posee las siguientes funciones:

1. Es el mecanismo de generación de ATP más eficiente.
2. Actúa como ruta metabólica final común para la oxidación completa de aminoácidos, ácidos grasos y carbohidratos.
3. Proporciona productos metabólicos intermedios clave (p. ej., α-cetoglutarato, piruvato, oxalacetato) para la síntesis final de aminoácidos, lípidos, purinas y pirimidinas.

Las últimas dos funciones convierten al ciclo del ATC en un **ciclo anfibólico** (es decir, un ciclo que puede actuar en las funciones anabólicas y catabólicas de la célula).

La cadena de transporte de electrones se encuentra en la membrana plasmática de las bacterias y consta de citocromos, quinonas y proteínas con hierro-azufre. Utiliza los electrones obtenidos del NADH y del $FADH_2$ para producir un gradiente electroquímico transmembrana de protones que proporciona energía tanto a la ATP sintasa como al transporte y los flagelos.

Respiración anaerobia

Durante la respiración anaerobia se utilizan otros aceptores de electrones terminales en lugar del oxígeno. Los nitratos pueden convertirse en NH_4, sulfato o sulfato molecular a H_2S, CO_2 a metano, ion férrico a ion ferroso, y fumarato a succinato. Se produce menos ATP por cada NADH durante la respiración aerobia, ya que el potencial de oxidorreducción es menor para estas reacciones. Las bacterias anaerobias facultativas usan este tipo de reacciones en el aparato GI y en otros entornos anaerobios.

Ruta de las pentosas fosfato

La ruta metabólica final del metabolismo de la glucosa que se estudia aquí recibe el nombre de **ruta de las pentosas fosfato** o **ruta de las hexosas monofosfato**. La función de esta ruta metabólica consiste en proporcionar precursores de ácidos nucleicos y poder reductor en forma de **NADPH** (forma reducida) que se utilizará en la biosíntesis.

Metabolismo bacteriano humano

La flora normal del cuerpo obtiene sus nutrientes de nuestros organismos, los procesa y luego libera sus productos dentro o en la superficie corporal. En el intestino, las bacterias obtienen gran parte de sus nutrientes de nuestros alimentos, pero también pueden obtener proteínas e hidratos de carbono del revestimiento de moco. Procesan hidratos de carbono complejos y liberan AGCC como productos de la fermentación. Estas moléculas se absorben con facilidad y, cuando están en exceso, se convierten en grasa. Algunas combinaciones de flora intestinal son más eficaces en este proceso que otras y pueden favorecer la obesidad. Los AGCC también modulan la respuesta inmunitaria y la inflamación. Las bacterias también metabolizan la bilis y facilitan su reabsorción. Otros metabolitos tienen influencias generalizadas en el cerebro, el cuerpo, así como el metabolismo y la acción de los fármacos. Las bacterias de la piel catabolizan la queratina, aceites y células muertas en la capa externa del estrato córneo. De forma similar, la flora normal de otras localizaciones se nutre de los metabolitos disponibles.

Los genes bacterianos y su expresión

El genoma bacteriano es todo el conjunto de genes que tiene la bacteria, tanto en su cromosoma como en sus elementos genéticos extracromosómicos, si existen. Las bacterias suelen tener solo una copia de sus cromosomas (es decir, son **haploides**), mientras que los eucariotas suelen tener dos copias distintas de cada cromosoma (son, por consiguiente, diploides). Con solo un cromosoma, la alteración de un gen bacteriano (mutación) tendrá un efecto más evidente sobre la célula. Además, la estructura del cromosoma bacteriano se mantiene por las poliaminas, como la espermina y la espermidina, más que por las histonas.

Además de los genes estructurales relacionados con las proteínas (**cistrones,** que son genes codificadores), el cromosoma bacteriano contiene genes para ARN ribosómico y de transferencia (ARNt). Los genes bacterianos suelen agruparse en **operones** o islotes (p. ej., **islotes de patogenicidad**), que comparten funciones o que coordinan su control. Los operones con muchos genes estructurales son **policistrónicos.**

Las bacterias también pueden contener **elementos genéticos extracromosómicos** como **plásmidos** y **bacteriófagos** (virus bacterianos). Estos elementos son independientes del cromosoma bacteriano y en la mayoría de los casos se pueden transmitir de una célula a otra.

Transcripción

La información existente en la memoria genética del ADN se transcribe (de una forma de ácido nucleico a otra) en una molécula de un **ARN mensajero (ARNm)** para su posterior traducción (a una sustancia diferente) en proteínas. La síntesis del ARNm se produce mediante una **ARN polimerasa dependiente del ADN.** El proceso comienza cuando el **factor sigma** reconoce una secuencia específica de nucleótidos en el ADN (el **promotor**) y se une firmemente a ella. Las **secuencias promotoras** se disponen inmediatamente por delante del comienzo de la secuencia de ADN que realmente codifica una proteína. Los **factores sigma** se fijan a estos promotores con el objeto de proporcionar un punto de acoplamiento a la ARN polimerasa. Asimismo, algunas bacterias codifican varios factores sigma para permitir la transcripción de un grupo de genes en condiciones especiales, como *shock* térmico, inanición, metabolismo especial del nitrógeno o esporulación.

Tras la unión de la polimerasa a una secuencia adecuada del ADN, se inicia la síntesis del ARN mediante la adición secuencial de los ribonucleótidos complementarios a aquella molécula. La ARN polimerasa se disocia del ADN (un proceso que está mediado por «señales» existentes en el interior del ADN) cuando se ha transcrito la totalidad de un gen o un grupo de ellos (operón). La ARN polimerasa dependiente del ADN es inhibida por la rifampicina, un antibiótico utilizado a menudo en el tratamiento de la tuberculosis.

Traducción

La traducción es el proceso por el cual el **código genético,** en forma de ARNm, se convierte (traduce) en una secuencia de aminoácidos, que es el producto proteico. El lenguaje y los signos de puntuación del código genético para cada aminoácido vienen condicionados por un conjunto de tres nucleótidos, que se denomina **codón.** Existen 64 combinaciones de codones distintas, que codifican los 20 aminoácidos, además de los codones de inicio y terminación. Algunos de los aminoácidos se codifican mediante más de un codón. Este fenómeno se denomina *degeneración del código genético* y puede actuar para proteger a la célula de los efectos de mutaciones leves del ADN o el ARNm. Cada molécula de ARNt contiene una secuencia de tres nucleótidos que es complementaria de una de las secuencias del codón. Esta secuencia de ARNt se conoce como **anticodón,** y permite el apareamiento de bases y la unión al codón presente en el ARNm. En el extremo opuesto del ARNt se encuentra unido el aminoácido que corresponde a cada pareja específica codón- anticodón.

El proceso de síntesis de proteínas (fig. 13.3) comienza con la fijación de la subunidad ribosómica 30S y un ARNt iniciador especial de la formil metionina (fmet) al codón de iniciación metionina (AUG) para formar el llamado **complejo de iniciación.** A continuación, la subunidad ribosómica 50S se fija al complejo para iniciar así la síntesis del ARNm. El ribosoma contiene dos zonas para la fijación del ARNt, el **lugar A (aminoacilo)** y el **lugar P (peptidilo),** cada uno de los cuales permite el emparejamiento de bases del ARNt fijado y la secuencia del codón del ARNm. El ARNt correspondiente al segundo codón ocupa el lugar A. El grupo amino del aminoácido unido al lugar A forma un puente peptídico con el grupo carboxilo del aminoácido que se encuentra en el lugar P, en una reacción conocida como **transpeptidación,** y el ARNt vacío en el lugar P (ARNt no cargado) se separa del ribosoma. A continuación, el ribosoma avanza exactamente tres nucleótidos en la molécula de ARNm, con lo que se transfiere el ARNt al nuevo péptido unido al lugar P y coloca el siguiente codón en el lugar A. Un ARNt cargado se acerca al lugar A, y el proceso comienza de nuevo. La traducción continúa hasta que el codón nuevo del lugar A corresponde a uno de los codones de terminación (para el cual no existe ningún ARNt correspondiente). En ese momento, la nueva proteína se libera al citoplasma y el complejo de traducción se desmonta o el ribosoma se desplaza hasta el siguiente codón de iniciación para comenzar la formación de una nueva proteína. La capacidad de desplazamiento a lo largo de la molécula de ARNm para formar una nueva proteína caracteriza al ribosoma 70S de las bacterianas, pero no al ribosoma 80S de los eucariotas. La restricción eucariótica tiene implicaciones en la síntesis de proteínas de algunos virus.

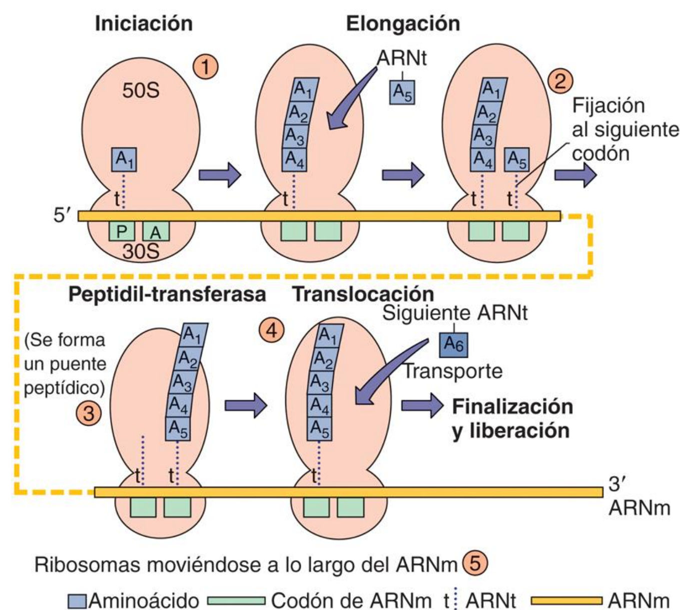


FIG. 13.3 Síntesis de las proteínas bacterianas. *1*, La unión de la subunidad 30S al ARN mensajero *(ARNm)* con la formil metionina-ARN de transferencia (fmet-ARNt) situada en el codón de iniciación AUG permite el ensamblaje del ribosoma 70S. El fmet-ARNt se une al sitio peptidilo *(P)*. *2*, El siguiente ARNt se acopla al codón correspondiente en el sitio A y «acepta» la cadena peptídica en formación. *3* y *4*, Antes de la translocación al sitio peptidilo. *5*, El proceso se repite hasta llegar a un codón de terminación en el que la proteína se libera.

El proceso de síntesis de proteínas por el ribosoma 70S constituye un objetivo importante de la acción de los agentes antimicrobianos. Así, tanto los aminoglucósidos (p. ej., estreptomicina y gentamicina) como las tetraciclinas se unen a la subunidad menor del ribosoma y provocan una inhibición de la función normal de este. De manera semejante, los antibióticos del grupo de los macrólidos (p. ej., eritromicina) y las lincosamidas (p. ej., clindamicina) actúan uniéndose a la subunidad mayor del ribosoma. Igualmente, los péptidos fmet (p. ej., fmet-leu-fe), son singulares de las bacterias, son quimiotácticos y atraen neutrófilos al foco de infección.

Control de la expresión génica

Las bacterias han desarrollado mecanismos para adaptarse con rapidez y eficiencia a los cambios y estímulos ambientales, lo que les permite coordinar y regular la expresión de los genes para las estructuras con múltiples componentes o las enzimas de una o más vías metabólicas. Por ejemplo, el cambio de temperatura podría indicar la entrada al huésped humano e indicar la necesidad de un cambio global del metabolismo y la regulación al alza de algunos genes importantes para el parasitismo o la virulencia. Muchos genes bacterianos se controlan a múltiples niveles y por distintos métodos.

Los **promotores** y los **operadores** son secuencias de ADN al inicio de un gen, operón, que son reconocidas por los factores sigma, proteínas activadoras y represoras que controlan la expresión de un gen o un operón. De este modo, pueden regularse de forma coordinada todos los genes que codifican las enzimas.

La coordinación de un gran número de procesos de forma global también se puede conseguir a través de pequeños activadores moleculares, como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El aumento de las concentraciones de AMPc indica una baja concentración de glucosa y la necesidad de utilizar vías metabólicas alternativas. De modo similar, en un proceso denominado ***quorum sensing*** (percepción de *quorum*), cada bacteria produce una molécula pequeña específica, y cuando hay un número suficiente de bacterias, la concentración de la molécula será suficiente para coordinar la expresión génica para apoyar a la colonia, en lugar de a la bacteria por separado. El estímulo para la producción de la biopelícula en las especies de *Pseudomonas* es una concentración crítica de *N*-acil homoserina lactona que se produce cuando existe un número suficiente de bacterias (hay *quorum*). La activación de la biopelícula, la producción de toxinas y la conducta más virulenta de *Staphylococcus aureus* se asocian al aumento de la concentración de un péptido cíclico.

Los genes responsables de algunos mecanismos de la virulencia se organizan en un **islote de patogenicidad** que está bajo el control de un solo promotor para coordinar su expresión y garantizar que todas las proteínas necesarias para una estructura o proceso se producen cuando es necesario. Los múltiples componentes de los sistemas de secreción de tipo III de *E. coli*, *Salmonella* o *Yersinia* se agrupan dentro de un islote de patogenicidad.

La transcripción también se puede regular mediante el proceso de traducción. A diferencia de lo que sucede en los eucariotas, en los procariotas la ausencia de una membrana nuclear permite la unión del ribosoma al ARNm conforme se transcribe a partir del ADN. La posición y la velocidad de desplazamiento del ribosoma a lo largo del ARNm pueden modificar la presencia de bucles en el ARNm y la capacidad de la polimerasa de transcribir el ARNm nuevo. Esto permite controlar la expresión génica tanto a nivel de la transcripción como de la traducción.

El inicio de la transcripción puede estar sometido a unos mecanismos de control positivo o negativo. Los genes sometidos a un **control negativo** se expresan a menos que una **proteína represora** los desconecte. Esta proteína impide la expresión del gen al unirse a una secuencia específica del ADN dentro del **operador,** lo que impide que la ARN polimerasa inicie la transcripción en la secuencia promotora. Por el contrario, los genes cuya expresión se encuentra sometida a un **control positivo** tan solo se transcriben en presencia de una proteína reguladora activa denominada **apoinductor.** El apoinductor se une a una secuencia específica del ADN y colabora con la ARN polimerasa en los pasos iniciales mediante un mecanismo desconocido.

Los operones pueden ser **inducibles o represibles.** La introducción de un sustrato **(inductor)** en el medio de crecimiento puede inducir un aumento de la expresión por parte del operón de las enzimas necesarias para el metabolismo de dicho compuesto. La acumulación de los productos finales **(correpresores)** de una ruta puede «señalar» la necesidad de desconectarla o reprimirla mediante una disminución de la síntesis de sus enzimas.

El operón *lac* de *E. coli* abarca todos los genes necesarios para el metabolismo de la lactosa, así como mecanismos de control para desactivar (en presencia de glucosa) o activar (en presencia de galactosa o de un inductor) estos genes solamente cuando se necesitan. El operón *lac* incluye también una secuencia represora, una secuencia promotora y genes estructurales para la β-galactosidasa, una permeasa y una acetilasa (fig. 13.4). En condiciones normales, la bacteria utiliza glucosa, no lactosa. En ausencia de lactosa, la proteína represora se fija a la secuencia del operador y el operón queda reprimido, con lo que se impide la función normal de la ARN polimerasa. Sin embargo, la adición de lactosa invierte esta represión en ausencia de glucosa. La expresión completa del operón *lac* también exige la presencia de un mecanismo de control positivo mediado por proteínas. En *E. coli*, cuando disminuye la concentración de glucosa en la célula, aumenta el AMPc para favorecer el consumo de otros azúcares para el metabolismo. La unión de AMPc a una proteína denominada **proteína activadora de genes por catabolito (PAC)** permite la unión a una secuencia específica de ADN presente en el promotor. El complejo PAC-AMPc favorece la unión de la ARN polimerasa al promotor, con lo que se traduce en un incremento de la frecuencia de inicio de la transcripción.

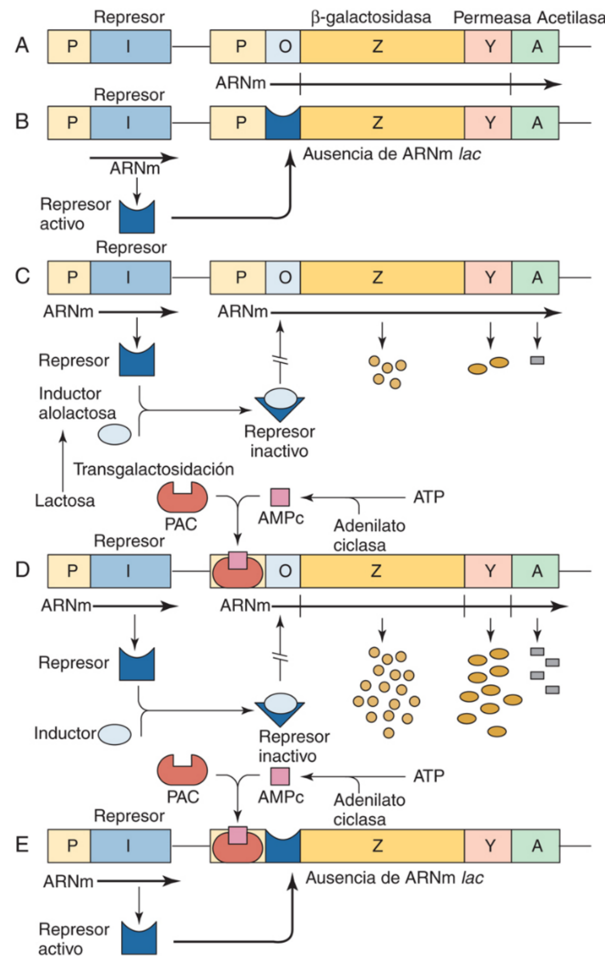


FIG. 13.4 (A) El operón de la lactosa *(lac)* se transcribe en forma de ARN mensajero *(ARNm)* policistrónico a partir del promotor *(P)*, y se traduce en tres proteínas: β-galactosidasa *(Z)*, permeasa *(Y)* y acetilasa *(A)*. El gen *(I)* codifica la proteína represora. (B) El operón de la lactosa no se transcribe en ausencia de un inductor de la alolactosa, puesto que el represor compite con la ARN polimerasa en el locus del operador *(O)*. (C) A causa de un cambio de conformación del represor (que forma un complejo con el inductor), aquel no reconoce al operador. Por tanto, el operón *lac* se transcribe débilmente. (D) En presencia de lactosa como fuente de carbono, *Escherichia coli* puede crecer en un medio pobre. Tanto el inductor como el complejo PAC-AMPc están unidos al promotor, que se encuentra totalmente «activado», y se transcribe y traduce un gran número de moléculas de ARNm *lac*. (E) El crecimiento de *E. coli* en un medio pobre sin lactosa conducirá a la unión del complejo PAC-AMPc a la región del promotor, así como la unión del represor activo a la secuencia del operador, puesto que no existe ningún inductor disponible. El resultado será que el operón *lac* no experimentará la transcripción. *AMPc,* monofosfato de adenosina cíclico; *ATP,* trifosfato de adenosina; *PAC,* proteína activadora de genes por catabolito.

El operón del triptófano **(operón *trp*)** contiene los genes estructurales necesarios para la biosíntesis de este aminoácido y se halla sometido a unos mecanismos de control dobles de la transcripción (fig. 13.5). Aunque el triptófano es esencial para la síntesis de proteínas, su presencia en concentraciones excesivas puede resultar tóxica para la célula, por lo que su síntesis debe estar regulada. A nivel de ADN, el aumento de la concentración intracelular de triptófano activa la proteína represora para inhibir el proceso de transcripción. Respecto a la síntesis de proteínas, la traducción rápida de un «péptido de prueba» situado al comienzo del ARNm en presencia de triptófano permite la formación de un lazo bicatenario en el ARN, lo cual pone fin al proceso de transcripción. Este lazo se forma también cuando no tiene lugar la síntesis de proteínas, una situación que tampoco requeriría la síntesis de triptófano. Ambos mecanismos regulan la síntesis de triptófano a nivel del ARNm en un proceso denominado **atenuación,** en el que se registra una interrupción prematura de la síntesis del ARNm.

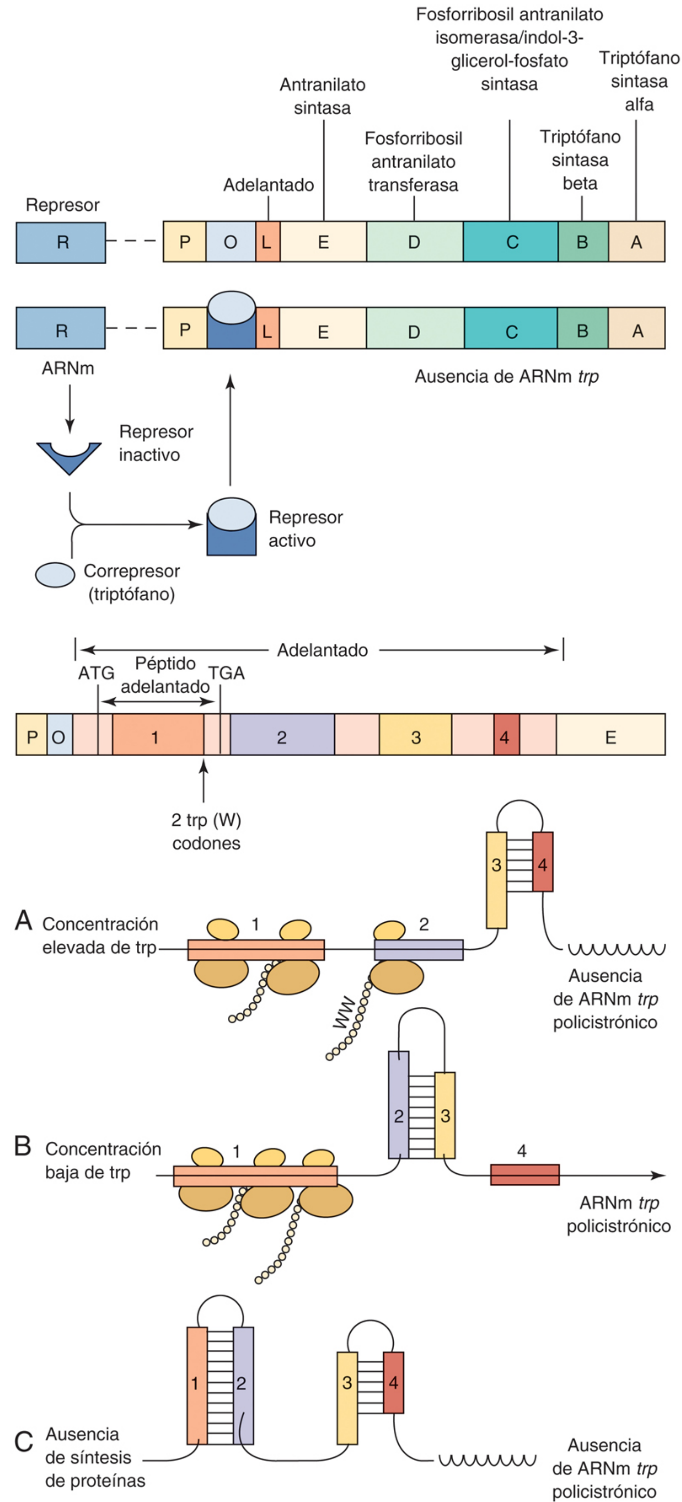


FIG. 13.5 Regulación del operón del triptófano *(trp)*. (A) El operón *trp* codifica las cinco enzimas necesarias para la biosíntesis del triptófano. Este operón se encuentra sometido a un doble control. (B) La conformación de la proteína represora inactiva cambia tras la unión con el triptófano correpresor. El represor activo resultante *(R)* se une luego al operador *(O)*, bloqueando así cualquier posible transcripción del ARNm *trp* por la ARN polimerasa. (C) El operón *trp* se encuentra también bajo el control de un mecanismo de atenuación-antiterminación. A la derecha de los genes estructurales se encuentran el promotor *(P)*, el operador y un adelantado *(leader) (L)*, que pueden transcribirse en un péptido corto con dos triptófanos en la proximidad del extremo distal *(W)*. El ARNm adelantado posee cuatro repeticiones (1, 2, 3 y 4), que pueden aparearse de distinta forma según la disponibilidad de triptófano, lo que ocasiona una interrupción precoz de la transcripción del operón *trp* o su transcripción

completa. En presencia de una elevada concentración de triptófano, las regiones 3 y 4 del ARNm adelantado pueden aparearse y formar una horquilla terminadora, en cuyo caso no se produce la transcripción del operón *trp.* Sin embargo, en presencia de una cantidad escasa o nula de triptófano, los ribosomas se atascan en la región 1 cuando traducen el péptido adelantado debido al tándem de codones de triptófano. A continuación, pueden aparearse las regiones 2 y 3, lo que forma la horquilla antiterminación y ocasiona la transcripción de los genes *trp.* Finalmente, se pueden aparear las regiones 1:2 y 3:4 del ARNm adelantado libre, provocando de este modo una interrupción de la transcripción antes de la aparición del primer gen estructural *trpE. A,* adenina; *G,* guanina; *T,* timidina.

La expresión de los componentes de los mecanismos de virulencia también se regula de forma coordinada a partir de un operón. Algunos estímulos sencillos, como la temperatura, la osmolaridad, el pH, la disponibilidad de nutrientes o la concentración de algunas moléculas pequeñas específicas, como el hierro o el oxígeno, pueden activar o desactivar la transcripción de un solo gen o grupo de genes.

Los genes que codifican la capacidad invasiva de *Salmonella* dentro de un islote de patogenicidad se activan ante una osmolaridad elevada y una concentración de oxígeno baja, condiciones que se producen en el tubo digestivo o en una vesícula endosómica en el interior de un macrófago. *E. coli* percibe que ha abandonado el intestino del huésped por el descenso de la temperatura e inactiva sus genes de adherencia. Unas concentraciones bajas de hierro pueden activar la expresión de hemolisina en *E. coli* o la toxina diftérica en *Corynebacterium diphtheriae,* posiblemente para destruir las células y conseguir hierro. El hierro se une (y es un correpresor) a la toxina diftérica y a los operones que codifican las proteínas quelantes de hierro.

Ya se han comentado los mecanismos de *quorum sensing* como método para regular la expresión de los factores de virulencia y la producción de la biopelícula de *S. aureus* y de especies de *Pseudomonas.* En la figura 13.6 se presenta un ejemplo de control coordinado de los genes de virulencia de *S. aureus* según la velocidad de crecimiento, la disponibilidad de metabolitos y la presencia de *quorum.*

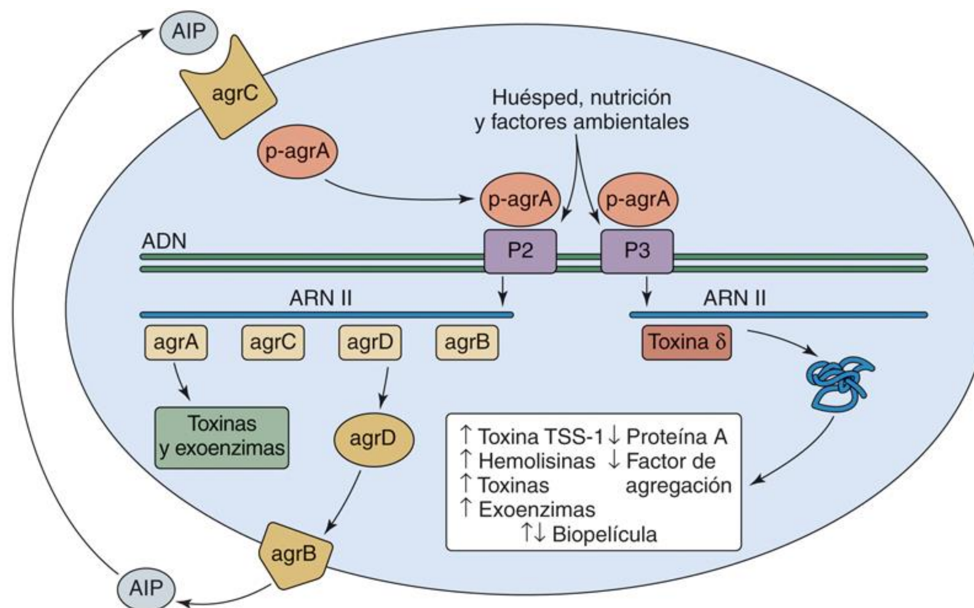


FIG. 13.6 Control de los genes de virulencia en *Staphylococcus aureus. S. aureus* coordina la expresión de factores de virulencia para adaptar una bacteria individual o una de una colonia, según las influencias ambientales. La presencia de una colonia se indica por un sistema de *quorum sensing* codificado por el operón **agr** (regulador del gen accesorio). El péptido autoinductor **(AIP)** se une al receptor **agrC**, que fosforila **agrA.** El p-agrA se une a los **promotores P2 en el operón agr y P3.** El ARN II codifica las proteínas agr. **agrD** se procesa por **agrB** en el AIP, que después reinicia el ciclo. El ARN III codifica la **toxina δ** y el ARN III y el agrA regulan de forma coordinada la expresión de muchos factores de virulencia. La transcripción de ARN II y ARN III también está influida por otros factores (velocidad de crecimiento, nutrientes y especies reactivas de oxígeno) relevantes para la colonización y la diseminación en el huésped.

Replicación del ADN

La replicación del cromosoma bacteriano se desencadena por una cascada de sucesos relacionados con la velocidad de crecimiento de la célula. La replicación del ADN bacteriano se inicia en una secuencia específica del cromosoma denominada *oriC.* Aparte de otras enzimas, el proceso de replicación exige la participación de una enzima **(helicasa)** capaz de desenrollar el ADN y exponerlo, otra enzima **(primasa)** capaz de sintetizar los cebadores que inician el proceso y una enzima o enzimas **(ADN polimerasas dependientes de ADN)** que únicamente sintetizan una copia del ADN en presencia de una **secuencia cebadora** a la que añadir nucleótidos y tan solo trabajan **en dirección 5′ a 3′.**

El ADN nuevo se sintetiza de forma **semiconservativa** y utilizando como plantillas ambas cadenas del ADN de la célula progenitora. La síntesis del nuevo ADN tiene lugar en una **horquilla de crecimiento** y sigue un curso **bidireccional.** Mientras una

de las cadenas (cadena adelantada o *leading strand*) se copia de manera continua en la dirección 5'-3', la otra cadena (cadena rezagada o *lagging strand*) ha de sintetizarse en forma de numerosas piezas de ADN a partir de cebadores de ARN (fragmentos de Okazaki). A medida que se expone su estructura, el ADN de la cadena rezagada ha de extenderse en la dirección 5'-3'. A continuación, la enzima ADN ligasa se encarga de unir las piezas (fig. 13.7). Para mantener el alto grado de precisión que exige el proceso de replicación, las ADN polimerasas poseen unas «funciones de corrección» *(proofreading functions)* que permiten a la enzima confirmar que se ha insertado el nucleótido correcto y corregir así los posibles errores que pudieran cometerse. Durante la fase logarítmica de crecimiento en un medio rico, pueden darse numerosos «inicios» del proceso de replicación cromosómica antes de que se produzca la división celular. Este proceso genera una serie de nidos de burbujas en los cromosomas hijos, cada uno de los cuales contiene su propio par de horquillas de crecimiento para efectuar la síntesis de una nueva molécula de ADN. La polimerasa se desplaza a lo largo de la cadena de ADN e incorpora en cada posición el nucleótido (complementario) adecuado. La replicación finaliza cuando las dos horquillas de replicación se encuentran a 180° desde el origen. El proceso de replicación del ADN impone una enorme fuerza de torsión sobre la molécula circular de ADN cromosómico, la cual se contrarresta por la acción de las **topoisomerasas** (p. ej., girasa) que superenrollan el ADN. Las topoisomerasas son enzimas clave para las bacterias y constituyen la diana de los antibióticos del grupo de las quinolonas.

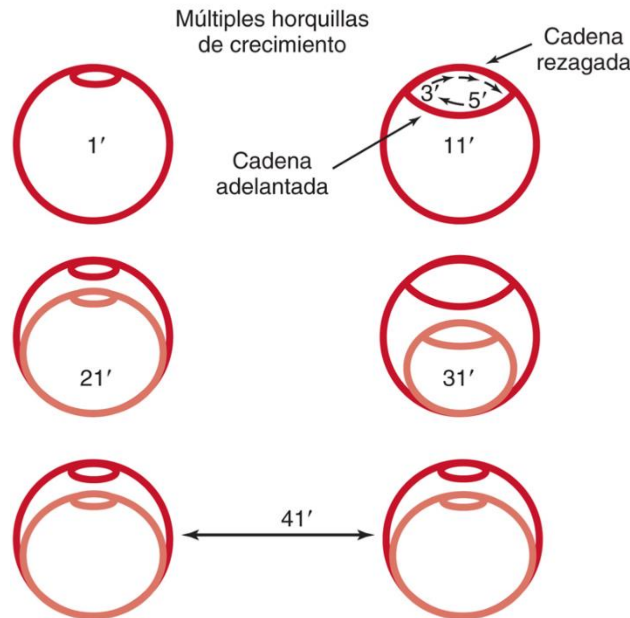


FIG. 13.7 Replicación del ADN bacteriano. La síntesis de ADN *de novo* se produce en horquillas de crecimiento y avanza en ambas direcciones. La síntesis de ADN tiene lugar de manera continua en sentido 5' a 3' (cadena adelantada) o en fragmentos (cadena rezagada). Suponiendo que cada ciclo de replicación requiera 40 minutos, así como un nuevo inicio cada 20 minutos, el inicio de la síntesis de ADN se produce con anterioridad a la división celular. En unas células pueden iniciarse múltiples horquillas de crecimiento antes de que haya ocurrido la formación completa del tabique y la división celular. Las células hijas «nacen embarazadas».

Crecimiento bacteriano

La replicación bacteriana es un proceso coordinado durante el cual se producen dos células hijas idénticas. Su crecimiento exige la presencia de suficientes metabolitos para permitir la síntesis de los componentes bacterianos y, especialmente, de los nucleótidos destinados a la síntesis del ADN. Al igual que pasa con una cuenta atrás en el Kennedy Space Center, para que se inicie un proceso de replicación debe producirse una cascada de distintos episodios reguladores (la síntesis de ARN y proteínas clave). *Sin embargo, una vez iniciada, la síntesis del ADN debe llegar hasta el final, aun en el caso de desaparición de los nutrientes del medio.*

La replicación cromosómica se inicia en la membrana y cada cromosoma hijo se ancla a una porción diferente de esta. *Los procesos de formación de la membrana bacteriana, la síntesis de peptidoglucano y la división celular están relacionados entre sí, de modo que la inhibición de la síntesis de peptidoglucanos también inhibirá la división celular.* A medida que crece la membrana bacteriana, los cromosomas hijos se separan. El comienzo de la replicación cromosómica también inicia el proceso de división celular, la cual se puede visualizar por el comienzo de la formación del tabique que separará a las dos células hijas (fig. 13.8; v. también cap. 12). Pueden ponerse en marcha nuevos episodios de iniciación incluso antes de que haya terminado la replicación cromosómica y la división celular.

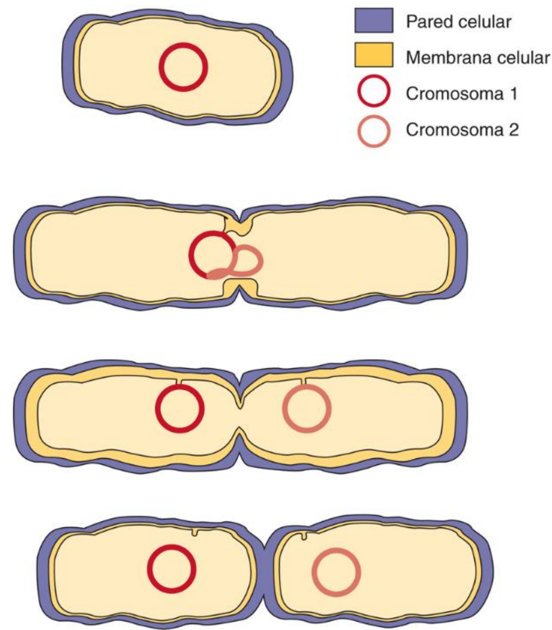


FIG. 13.8 División de la célula bacteriana. La replicación requiere una extensión de la pared celular, así como la replicación del cromosoma y la formación de un tabique. La fijación del ADN a la membrana arrastra a cada cadena hija hacia el interior de una nueva célula.

El agotamiento de metabolitos (inanición) o la aparición de productos metabólicos tóxicos (p. ej., alcohol) desencadena la producción de **alarmonas** químicas, las cuales provocan la interrupción de la síntesis, aunque los procesos degradativos continúan su curso. La síntesis de ADN prosigue hasta completar la formación de todos los cromosomas y a pesar del efecto perjudicial que ello pudiera tener sobre la célula. Los ribosomas se desintegran para formar precursores de desoxirribonucleótidos, el peptidoglucano y las proteínas se degradan, y la célula se contrae. Puede comenzar la formación del tabique, aunque es posible que la célula no se divida, por lo que morirá un gran número de células. En ciertas especies, algunas señales de este tipo pueden iniciar un proceso de **esporulación** (v. cap. 12). En algunas especies bacterianas, la inanición provoca la captación de ADN extraño (transformación), que puede codificar los medios para sobrevivir a los desafíos.

Dinámica poblacional

Cuando se añaden bacterias a un medio de cultivo nuevo, antes de empezar a dividirse ha de transcurrir un cierto tiempo de adaptación al nuevo ambiente (fig. 13.9). Este intervalo se conoce como **fase de latencia** del crecimiento. Durante la llamada **fase logarítmica o exponencial,** las bacterias crecen y se dividen con un **tiempo de duplicación** característico de la cepa y determinado por las condiciones imperantes. El número de bacterias aumenta a razón de 2^n, donde n representa el número de generaciones (duplicación del número de bacterias). Finalmente, los metabolitos del cultivo se agotan o bien aparece en su seno alguna sustancia tóxica; en ese momento, las bacterias interrumpen su crecimiento y pasan a la llamada **fase estacionaria,** la cual va seguida de la **fase de muerte,** durante la cual algunas bacterias dejan de dividirse, pero siguen siendo viables y a menudo son insensibles a los antibióticos.

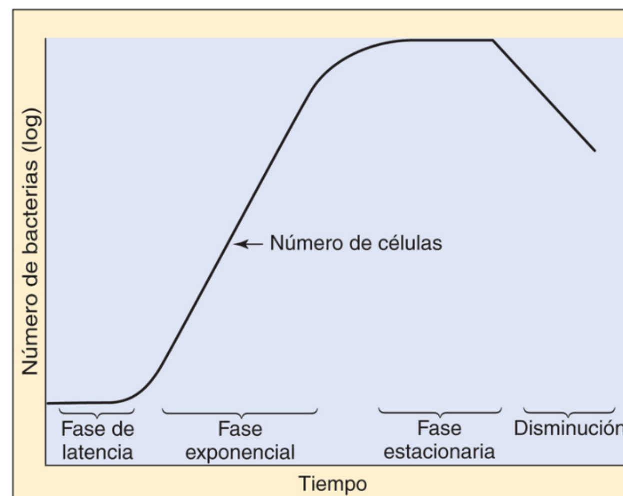


FIG. 13.9 Fases del crecimiento bacteriano a partir de un inóculo de células en fase estacionaria.

Genética bacteriana

Mutación, reparación y recombinación

Es importante que el ADN se replique de forma precisa para que las bacterias sobrevivan, pero se producen errores y alteraciones accidentales del ADN. Las bacterias tienen sistemas de reparación del ADN eficientes, pero aún se siguen dando mutaciones y alteraciones en el ADN. La mayoría de estas mutaciones tienen escaso efecto sobre las bacterias o son nocivas, pero algunas mutaciones pueden proporcionar una ventaja selectiva para la supervivencia de las bacterias cuando se ven amenazadas por el entorno, el huésped o el tratamiento antibiótico.

Mutaciones y sus consecuencias

Una mutación se define como cualquier modificación de la secuencia de bases del ADN. Un cambio de una sola base puede ocasionar una **transición,** en la que una purina es sustituida por otra purina o una pirimidina es reemplazada por otra pirimidina. También puede aparecer una **transversión,** en la que una purina es sustituida por una pirimidina o viceversa. Una **mutación silenciosa** es una modificación del ADN que no provoca cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. Este tipo de mutación se debe a que un aminoácido puede estar codificado en más de un codón. Una **mutación de sentido erróneo *(missense)*** es aquella que comporta la inserción de un aminoácido diferente en la proteína; sin embargo, cuando el nuevo aminoácido posee unas propiedades semejantes (p. ej., una valina que sustituye a una alanina) puede tratarse de una **mutación conservadora.** Una **mutación sin sentido *(nonsense)*** es aquella en la que se sustituye un codón que codifica a un aminoácido por un codón de interrupción (p. ej., timidina-adenina-guanina), lo que provoca que el ribosoma pierda el ARNm y finalice prematuramente la producción de la proteína. Las **mutaciones condicionales,** como las **mutaciones termosensibles,** pueden deberse a mutaciones conservadoras que modifican la estructura o la función de una proteína importante cuando la temperatura es elevada.

Se pueden observar modificaciones más notables cuando la mutación afecta a un gran número de bases. Una pequeña deleción o inserción *que no ocurra en múltiplos de tres* produce una **mutación de desfase de lectura *(frameshift mutation)*** que altera el sistema de lectura y habitualmente ocasiona la aparición de un «péptido absurdo» y la interrupción prematura de la proteína. Las **mutaciones nulas,** que destruyen completamente la función del gen, aparecen cuando se registra una extensa inserción o deleción o una acusada reorganización de la estructura cromosómica. La inserción de largas secuencias de ADN (muchos miles de pares de bases) por recombinación, transposición o técnicas de ingeniería genética puede producir mutaciones nulas por separación de las partes de un gen e inactivación de este.

En la naturaleza se produce un gran número de mutaciones de forma espontánea (p. ej., debido a errores de la polimerasa); sin embargo, las mutaciones también pueden ser consecuencia de agentes físicos o químicos. Entre los agentes físicos utilizados para inducir la aparición de mutaciones en las bacterias figuran los siguientes: el calor, que provoca una desaminación de los nucleótidos; la luz ultravioleta, que origina la formación de dímeros de pirimidina, y la radiación ionizante (p. ej., rayos X), que produce radicales hidroxilo hiperreactivos capaces de abrir la estructura anular de una base o bien de generar roturas monocatenarias o bicatenarias en el ADN.

Las sustancias químicas de tipo mutagénico pueden agruparse en tres clases. Los **análogos de nucleótidos** producen apareamientos erróneos y frecuentes errores en la replicación del ADN. Por ejemplo, la incorporación de 5-bromouracilo en la molécula de ADN en lugar de timidina permite su apareamiento con guanina en lugar de adenina, de forma que sustituye un par T-A por un par G-C. Los **mutágenos de desfase de lectura,** como algunas moléculas policíclicas planas (bromuro de etidio, derivados de la acridina), se insertan (o intercalan) entre las bases a medida que se enfrentan una a otra en la doble hélice del ADN. El aumento en el espacio existente entre los sucesivos pares de bases comporta la adición o supresión de una única base y ocasiona la aparición de frecuentes errores durante la replicación del ADN. Las **sustancias químicas reactivas frente al ADN** actúan directamente sobre este y modifican la estructura química de la base. Entre estas sustancias químicas destacan el ácido nitroso (HNO_2) y los agentes alquilantes (p. ej., nitrosoguanidina y etilmetanosulfonato), de los que se sabe que añaden grupos metilo o etilo a los anillos de las bases del ADN. Las bases modificadas pueden aparearse de forma anormal o bien no aparearse. Esta alteración puede provocar la eliminación de la base del esqueleto del ADN.

Mecanismos de reparación del ADN

Las células bacterianas han desarrollado diversos mecanismos de reparación, cuyo objetivo es reconectar las cadenas de ADN rotas, pero pueden ser propensos a errores. Estos mecanismos de reparación se pueden dividir en cinco grupos:

1. La **reparación directa del ADN** consiste en la eliminación enzimática del daño (p. ej., dímeros de pirimidina y bases alquiladas).
2. La **reparación por escisión** se basa en la eliminación del segmento de ADN que contiene las lesiones, seguida de la síntesis de una nueva hebra de ADN. Existen dos tipos de mecanismos de reparación por escisión: generalizada y especializada.
3. La **reparación posreplicación** o **por recombinación** consiste en la recuperación de la sección de ADN perdida o dañada con secuencias iguales o similares que pueden estar presentes durante la replicación o en ADN extracromosómico.
4. La llamada **respuesta SOS** se caracteriza por la inducción de numerosos genes (aproximadamente 15) tras la aparición de daño al ADN, o bien por la interrupción de su replicación para promover la recombinación o la reparación propensa a error.
5. La **reparación propensa a error *(error-prone repair)*** es el último recurso con que cuenta la célula bacteriana antes de morir. Se utiliza para rellenar los espacios con una secuencia aleatoria cuando no se dispone de una plantilla de ADN que pueda orientar con precisión el proceso de reparación directa.

Las **repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas/proteínas asociadas a CRISPR (CRISPR/Cas)** y otros sistemas similares se utilizan para proteger el cromosoma bacteriano contra la integración de bacteriófagos y plásmidos extraños. El sistema CRISPR proporciona secuencias que se hibridan con secuencias parecidas en el ADN extraño, tras lo que las Cas escinden ese ADN. Este mecanismo se ha aprovechado para realizar una edición génica dirigida a secuencias para la terapia de sustitución y modificación génicas.

Intercambio génico en los procariotas

Muchas bacterias, especialmente numerosas especies patógenas, utilizan su ADN de forma promiscua. El intercambio de ADN entre células permite el intercambio de genes y características entre ellas, lo que ocasiona la aparición de cepas bacterianas nuevas. Este intercambio puede resultar ventajoso para el receptor, especialmente cuando el ADN codifica mecanismos de resistencia a los antibióticos. El ADN transferido puede integrarse en el cromosoma del receptor o bien mantenerse de manera estable en forma de elemento extracromosómico **(plásmido)** o como un virus bacteriano **(bacteriófago)** y se transmite a las bacterias hijas como una unidad dotada de capacidad autónoma de replicación.

Los **plásmidos** son pequeños elementos genéticos cuya replicación es independiente del cromosoma bacteriano. La mayoría de los plásmidos son moléculas circulares bicatenarias de ADN con un número variable de pares de bases (de 1.500 a 400.000). Sin embargo, *Borrelia burgdorferi,* el microorganismo etiológico de la enfermedad de Lyme, y la bacteria afín *B. hermsii* presentan una característica peculiar en el grupo de las eubacterias: la presencia de genomas y plásmidos lineales. Al igual que el ADN cromosómico bacteriano, estos plásmidos se pueden replicar de forma autónoma, por lo que reciben el nombre de **replicones.** Algunos plásmidos, como el plásmido F de *E. coli,* son **episomas,** lo que indica que se pueden integrar en el cromosoma del huésped.

Los plásmidos portan información genética, la cual puede proporcionar una ventaja selectiva a las bacterias, aunque no constituya una ventaja esencial para la bacteria. Por ejemplo, los plásmidos pueden conferir un nivel alto de resistencia a antibióticos, codificar la producción de bacteriocinas, toxinas, determinantes de virulencia y contener otros genes que otorguen una ventaja respecto a la metabolización de ciertos sustratos en comparación con otros microorganismos o en el interior del organismo huésped (fig. 13.10). El **número de copias** de plásmido producidas por una célula es específico de cada uno de ellos. Este número es la relación existente entre las copias del plásmido y el número de copias del cromosoma. Su valor puede ser bajo (hasta de 1 en el caso de los plásmidos grandes) o alto (hasta de 50 en los plásmidos más pequeños).

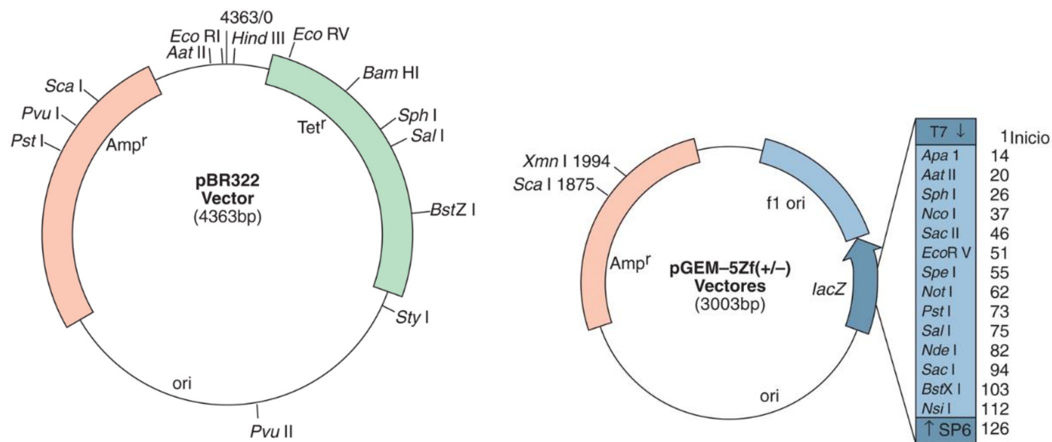


FIG. 13.10 Plásmidos. El plásmido pBR322 es uno de los plásmidos que se utilizan en la clonación del ADN. Este plásmido codifica la resistencia a ampicilina *(Amp)* y a tetraciclina *(Tet)*, así como a un origen de replicación *(ori)*. El locus de clonación múltiple del plásmido pGEM-5Zf(+/−) proporciona diferentes sitios de restricción enzimática para la inserción del ADN en la secuencia del gen de la β-galactosidasa *(lacZ)*. Esta secuencia insertada se encuentra flanqueada por promotores de bacteriófago que permiten la expresión direccional del ARN mensajero de la secuencia clonada.

Los plásmidos de gran tamaño (20-120 kb), como el **factor F de fertilidad** de *E. coli* o el factor de transferencia de resistencia (80 kb), a menudo pueden mediar su propia transferencia de una célula a otra mediante un proceso denominado **conjugación** (v. apartado «Conjugación», más adelante en este capítulo). Estos plásmidos conjugativos codifican todos los factores necesarios para su propia transferencia, incluido el *pilus*. En cambio, otros plásmidos pueden ser transferidos a las células bacterianas por medio de mecanismos distintos de la conjugación (p. ej., por transformación o por transducción). Estos términos se estudian también más adelante en este capítulo.

Los **bacteriófagos** son virus bacterianos con un genoma de ADN o de ARN protegido generalmente por una membrana o una capa de proteínas. Estos elementos genéticos extracromosómicos pueden sobrevivir fuera de la célula del huésped y ser transmitidos de una a otra célula. Los bacteriófagos infectan a las células bacterianas y se pueden replicar hasta alcanzar un gran número y condicionar la lisis celular **(infección lítica)** o, en algunos casos, **integrarse** en el genoma del huésped sin destruirlo **(estado lisogénico),** como sucede en el caso del bacteriófago lambda de *E. coli*. Algunos bacteriófagos lisogénicos transportan genes para toxinas (p. ej., el corinéfago beta contiene el gen de la toxina diftérica). El bacteriófago lambda sigue siendo lisogénico mientras se siga sintetizando proteína represora, y esto evita que el genoma del fago se escinda para replicarse y abandonar la célula. El daño en el ADN de las células del huésped por radiación u otro mecanismo o la incapacidad para producir la proteína represora es una señal de que la célula huésped ya no está sana y no es un buen lugar para «vivir de gorra».

Los **transposones** (genes «saltarines») son unos elementos genéticos móviles (fig. 13.11) que pueden transferir ADN de una posición a otra del genoma o entre distintas moléculas de ADN dentro de una misma célula (p. ej., de un plásmido a otro o de un plásmido a un cromosoma). Los transposones se detectan tanto en los procariotas como en los eucariotas. Los transposones más simples se denominan *secuencias de inserción* y su longitud comprende de 150 a 1.500 pares de bases con repeticiones invertidas de 15 a 40 pares de bases y la información genética mínima necesaria para su propia transferencia (es decir, el gen que codifica la transposasa). Los transposones complejos contienen otros genes, como genes que proporcionan resistencia a antibióticos. En ocasiones, los transposones se introducen en el interior de los genes y los inactivan. Si la inserción e inactivación tienen lugar en un gen encargado de codificar una proteína esencial, la célula muere.

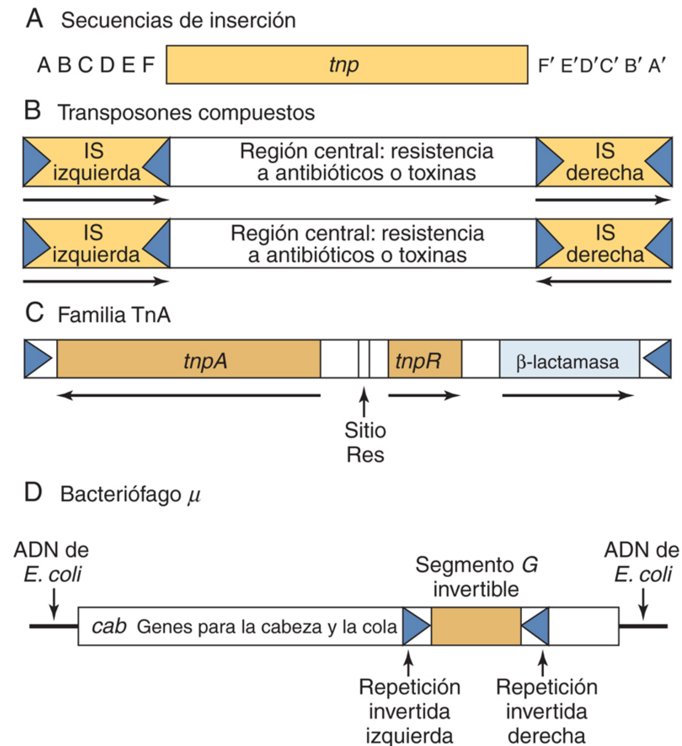


FIG. 13.11 Transposones. (A) Las secuencias de inserción codifican tan solo una transposasa *(tnp)* y poseen en cada extremo repeticiones invertidas (de 15 a 40 pares de bases). (B) Los transposones compuestos contienen una región central que codifica la resistencia a antibióticos o toxinas y se halla flanqueada por dos secuencias de inserción *(IS)* (que pueden ser repeticiones directas o bien inversas). (C) Tn3, un miembro de la familia de los transposones TnA. La región central codifica tres genes que confieren resistencia a ampicilina: una transposasa *(tnpA)*, una resolvasa *(tnpR)* y una β-lactamasa. Durante el proceso de transposición replicativa se utiliza un sitio de resolución *(sitio Res)*. Esta región central se encuentra flanqueada en ambos extremos por repeticiones directas de 38 pares de bases. (D) Transposón asociado a fago, cuyo ejemplo más conocido es el bacteriófago μ.

Algunas bacterias patógenas utilizan un mecanismo semejante para coordinar la expresión de un sistema de factores de virulencia. Los genes de actividad pueden agruparse en un **islote de virulencia o patogenicidad** rodeado por unos elementos móviles semejantes a los transposones que les permiten moverse tanto en el interior del cromosoma como hacia otras bacterias. Cualquier unidad genética puede reaccionar ante la presencia de un estímulo ambiental (p. ej., pH, calor o contacto con la superficie de la célula del huésped) como mecanismo de coordinación de la expresión de un proceso complejo. Por ejemplo, el islote SPI-1 de *Salmonella* codifica 25 genes para un dispositivo de secreción de tipo III que permiten la entrada de esta bacteria en células no fagocíticas.

Mecanismos de transferencia genética entre células

El intercambio de material genético entre las células bacterianas puede producirse a través de uno de los tres mecanismos siguientes (fig. 13.12): 1) **transformación,** que es una captación activa y la incorporación de ADN exógeno o extraño; 2) **conjugación,** que consiste en un apareamiento o intercambio cuasisexual de información genética entre una bacteria (donante) y otra bacteria (receptora), o 3) **transducción,** la cual se caracteriza por la transferencia de información genética de una bacteria a otra por medio de un bacteriófago. En el interior de la célula, el **transposón** puede «saltar» entre distintas moléculas de ADN (p. ej., de plásmido a plásmido o de plásmido a cromosoma). Varios de estos mecanismos contribuyen a la generación de *S. aureus* resistentes a vancomicina (fig. 13.13 y cuadro 13.2).

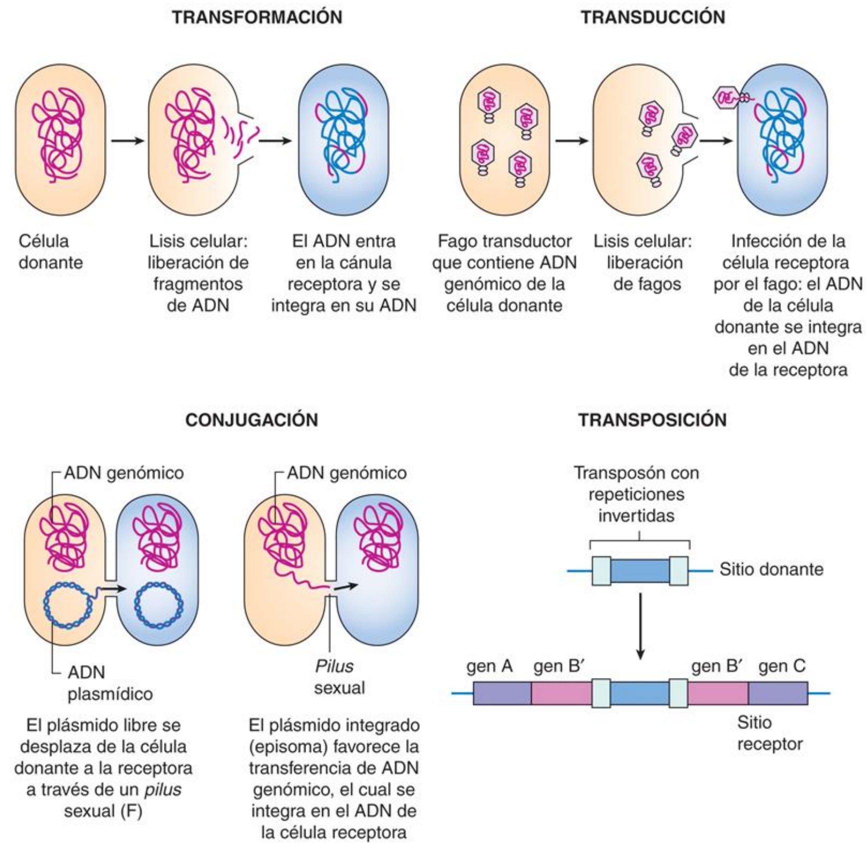


FIG. 13.12 Mecanismos de transferencia génica en bacterias. (De Rosenthal, K.S., Tan J., 2002. *Rapid Reviews Microbiology and Immunology.* Mosby, St. Louis, MO.)

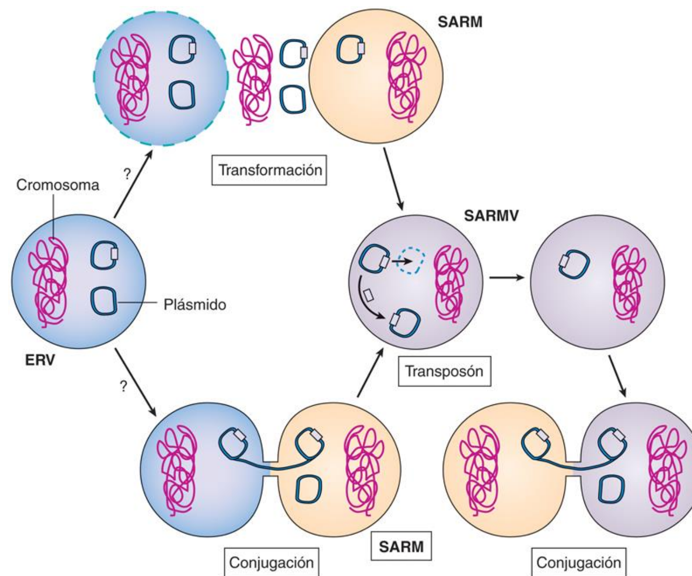


FIG. 13.13 Mecanismos genéticos de evolución de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y vancomicina (*SARM* y *SARMV*). Los enterococos resistentes a vancomicina *(ERV) (color azul)* contienen plásmidos portadores de numerosos factores de resistencia antibiótica y virulencia. Durante la coinfección, SARM *(color rosa)* podría haber adquirido el plásmido de resistencia enterocócica (plásmido e) *(color morado)* mediante un proceso de transformación (posterior a la lisis de la célula enterocócica y la liberación de su ADN) o, con mayor probabilidad, por conjugación. Un transposón del plásmido e que contiene el gen de resistencia a vancomicina (recuadro blanco en el círculo del plásmido) «saltó» y se insertó en el plásmido de resistencia antibiótica múltiple del SARM. El nuevo plásmido se propaga con facilidad a otras células de *S. aureus* por conjugación.

Cuadro 13.2 Generación de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina mediante manipulaciones genéticas múltiples

Hasta hace poco tiempo, la vancomicina suponía el último recurso contra las cepas de *S. aureus* resistentes a los β-lactámicos (antibióticos relacionados con la penicilina), es decir, *S. aureus* resistente a meticilina. *S. aureus* adquirió el gen de resistencia a vancomicina en el transcurso de una infección mixta por *Enterococcus faecalis* (v. fig. 13.13). El gen de resistencia a este antibiótico se hallaba en un **transposón** (Tn1546) localizado en un plásmido conjugativo de multirresistencia. Es probable que la transferencia del plásmido tuviera lugar mediante **conjugación** entre *E. faecalis* y *S. aureus*. Otra posibilidad sería que este último adquiriera el ADN por **transducción** tras la lisis de *E. faecalis* y sufriese una **transformación** como consecuencia de la introducción de este nuevo ADN. A continuación, el transposón habría «saltado» desde el plásmido de *E. faecalis* para **recombinarse** e **integrarse** en el plásmido de multirresistencia de *S. aureus*, y se habría degradado el ADN de *E. faecalis*. El plásmido de *S. aureus* así creado contiene genes de resistencia a β-lactámicos, vancomicina, trimetoprima y gentamicina/kanamicina/tobramicina y a desinfectantes de amonio cuaternario y es capaz de transferirse a otras cepas de esta especie mediante procesos de **conjugación** (se remite al lector interesado en una descripción más detallada al trabajo de Weigel incluido en la bibliografía del capítulo).

Transformación

La **transformación** es el proceso mediante el cual las bacterias captan fragmentos de ADN desnudo y los incorporan a sus genomas. La transformación fue el primer mecanismo de transferencia genética que se descubrió en las bacterias. En 1928, Griffith observó que la virulencia del neumococo se relacionaba con la presencia de una cápsula de polisacárido y que los extractos de bacterias encapsuladas productoras de colonias lisas podían transmitir este rasgo a las bacterias no encapsuladas, las cuales presentan generalmente una morfología rugosa. Alrededor de 15 años después, los estudios de Griffith permitieron que Avery, McLeod y McCarty identificaran el ADN como el principio clave del mecanismo de transformación.

Ciertas especies presentan una capacidad natural de captación de ADN exógeno (por lo que se definen como «competentes»), como *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* y los géneros *Bacillus* y *Neisseria*. La competencia aparece al final de la fase logarítmica de crecimiento. *E. coli* y la mayoría de las bacterias carecen de la capacidad natural para captar ADN, y ha de inducirse la competencia o utilizarse métodos químicos o la electroporación (empleo de pulsos de alto voltaje) para facilitar la captación de ADN plasmídico y de otro tipo.

Conjugación

La **conjugación** produce una transferencia unidireccional de ADN desde una célula donante (o macho) hasta una célula receptora (o hembra) a través del llamado ***pilus* sexual.** La conjugación se da en la mayoría de las eubacterias, si no en todas, y por lo general entre miembros de la misma especie o de especies relacionadas, pero se ha demostrado también entre procariotas y células de plantas, animales y hongos.

El tipo de acoplamiento (sexo) de la célula depende de la presencia (célula macho) o ausencia (célula hembra) de un plásmido conjugativo, como el **plásmido F** de *E. coli*. El plásmido F se define como conjugativo porque contiene todos los genes necesarios para su propia transferencia, como la capacidad de fabricar *pili* sexuales e iniciar la síntesis de ADN en el llamado «origen de transferencia» *(oriT)*. El pelo sexual es un tipo de secreción de tipo IV especializado. Al transferirse el plásmido F, las células receptoras se convierten en células macho F^+. Cuando un fragmento de ADN cromosómico se ha incorporado a la secuencia del plásmido, se designa como «plásmido F prima» (F′). Cuando este plásmido se transfiere al interior de la célula receptora, transporta el fragmento y lo convierte en un F′ macho. Cuando la secuencia del plásmido se integra en el interior del cromosoma bacteriano, la célula se designa como «célula Hfr» (alta frecuencia de recombinación).

El ADN transferido por conjugación no es una molécula bicatenaria helicoidal, sino una molécula monocatenaria. La movilización comienza cuando una proteína codificada por un plásmido introduce una rotura monocatenaria en un punto específico del *oriT*. La muesca así formada inicia un replicación por círculo rodante y la cadena lineal desplazada se dirige hacia la célula receptora. A continuación, el ADN monocatenario adopta nuevamente una conformación circular y sintetiza su cadena complementaria. La conjugación comporta la transferencia parcial de la secuencia plasmídica y de un fragmento del ADN cromosómico bacteriano. Como consecuencia de la fragilidad de la conexión formada entre las dos células acopladas, la transferencia se suele interrumpir antes de finalizar el proceso, de modo que únicamente se transfieren las secuencias cromosómicas cercanas al plásmido F integrado. La interrupción artificial de un acoplamiento entre un Hfr y una pareja F^- ha resultado útil para cartografiar el ADN cromosómico de *E. coli*. Este tipo de mapas muestra la posición de cada gen en minutos (en relación con los 100 minutos que requiere la transferencia completa a 37 °C) según su momento de entrada a una célula receptora respecto a un origen fijo.

Transducción

La transferencia genética por transducción está mediada por virus bacterianos (bacteriófagos) que captan fragmentos de ADN y los almacenan en el interior de partículas de bacteriófago. El ADN suministrado a las células infectadas se incorpora luego al genoma bacteriano. La transducción puede clasificarse como **especializada** si los fagos en cuestión transfieren genes específicos (habitualmente los adyacentes a sus lugares de integración en el genoma) o **generalizada** si la incorporación de las secuencias es aleatoria debido al almacenamiento accidental del ADN de la célula huésped en el interior de la cápside del fago. Por ejemplo, una nucleasa del fago P1 degrada el ADN cromosómico de *E. coli* y algunos fragmentos de ADN son empaquetados en partículas fágicas. El ADN encapsulado, en lugar del ADN fágico, es inyectado en el interior de una nueva célula huésped, en la que puede recombinarse con el ADN homólogo de aquella. Las partículas implicadas en la transducción generalizada son muy valiosas para realizar el **cartografiado genético** de los cromosomas bacterianos. Cuanto más próximos se dispongan dos genes en el cromosoma bacteriano, mayor será la probabilidad de un proceso de cotransducción en el mismo fragmento de ADN.

Recombinación

La incorporación del ADN extracromosómico (extraño) en el cromosoma tiene lugar mediante un proceso de recombinación. Existen dos tipos de recombinación: homóloga y no homóloga. La **recombinación homóloga (legítima)** es la que se da entre secuencias de ADN estrechamente relacionadas y habitualmente sustituye una secuencia por otra. El proceso requiere la presencia de un conjunto de enzimas producidas por los llamados genes *rec* (en *E. coli*). La **recombinación no homóloga (ilegítima)** es la que tiene lugar entre secuencias distintas de ADN y, por regla general, produce inserciones, deleciones o ambas. Habitualmente este proceso precisa de la intervención de enzimas de recombinación especializadas (algunas veces, incluso específicas para un sitio determinado), como las ocasionadas por muchos transposones y bacteriófagos lisogénicos.

Ingeniería genética

La ingeniería genética, conocida también como tecnología del ADN recombinante, emplea técnicas y métodos desarrollados por especialistas en genética bacteriana con el objeto de purificar, amplificar, modificar y expresar secuencias genéticas específicas. La utilización de la ingeniería genética y la «clonación» ha revolucionado tanto la biología como la medicina. Los componentes básicos con que cuenta la ingeniería genética son los siguientes: 1) los **vectores de clonación y expresión,** que pueden utilizarse para introducir secuencias de ADN en el interior de bacterias receptivas y amplificar la secuencia deseada; 2) la **secuencia de ADN** que se desea amplificar y expresar; 3) diversas **enzimas,** como las **enzimas de restricción,** que se usan para degradar de forma reproducible la molécula del ADN en unas secuencias determinadas (tabla 13.1), y 4) la **ADN ligasa,** la enzima que une los fragmentos al vector de clonación.

Los **vectores de clonación y expresión** deben permitir que el ADN exógeno se inserte en su interior, pero conservando su capacidad de replicación normal en la célula huésped bacteriana o eucariota. En la actualidad se utilizan muchos tipos de vectores. Los vectores de tipo plasmídico, como pUC, pBR322 y pGEM (fig. 13.14) se ocupan de fragmentos de ADN de hasta 20 kb. Los bacteriófagos, como lambda, se emplean para fragmentos mayores de ADN (de hasta 25 kb), y los vectores **cósmidos** han combinado algunas de las ventajas de los plásmidos y los fagos para transportar fragmentos de ADN de hasta 45 kb.

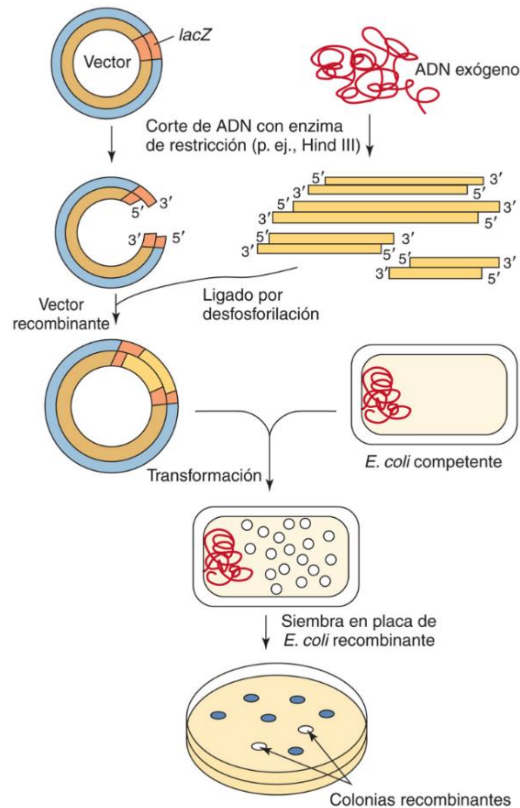


FIG. 13.14 Clonación de ADN exógeno en vectores. En primer lugar, el vector y el ADN exógeno son digeridos por una enzima de restricción. La inserción de ADN exógeno en la secuencia del gen *lacZ* inactiva el gen de la β-galactosidasa (lo que permite una posterior selección). A continuación, el vector se une al ADN exógeno utilizando la ligasa de ADN T4 del bacteriófago. Los vectores recombinantes se transforman en células competentes de *Escherichia coli*. Las células recombinantes de *E. coli* se inoculan en una placa de agar con antibiótico, un inductor del operón *lac* y un sustrato cromóforo que tiñe de azul las células con un plásmido no insertado; en cambio, las células con el plásmido insertado conservan el color blanco.

La mayoría de los **vectores de clonación** han sido sometidos a técnicas de ingeniería genética para la creación de un sitio de inserción del ADN exógeno; un medio de selección de las bacterias que han incorporado plásmidos (p. ej., resistencia a los antibióticos) y un medio de selección de las que han incorporado esos plásmidos con ADN insertado. Los **vectores de expresión** poseen secuencias de ADN que facilitan su replicación en las células bacterianas y eucariotas, así como la transcripción del gen en ARNm.

El ADN que se desea clonar se obtiene mediante la purificación del ADN cromosómico de células, virus u otros plásmidos o bien por amplificación selectiva de secuencias de ADN a través de una técnica conocida como *reacción en cadena de la polimerasa,* la cual se describe en mayor detalle en el capítulo 5. Tanto el vector como el ADN exógeno son atacados por enzimas de restricción (v. fig. 13.14). Las enzimas de restricción reconocen una secuencia palindrómica específica y realizan un corte significativo (que produce la aparición de extremos adherentes) o un corte romo (que produce unas terminaciones romas) (v. tabla 13.1). La mayoría de los vectores de clonación presentan una secuencia que reconoce numerosas enzimas de restricción, el denominado **lugar de clonación múltiple.** La unión del vector a los fragmentos de ADN genera una molécula capaz de replicar la secuencia insertada y que recibe el nombre de **ADN recombinante.** El número total de vectores recombinantes obtenidos durante la clonación de todos los fragmentos obtenidos en la restricción del ADN cromosómico se conoce como **biblioteca genómica,** puesto que debe contener al menos un representante de cada gen. Un método alternativo de clonación del gen de una proteína es utilizar una enzima retroviral denominada *transcriptasa inversa* (ADN polimerasa dependiente de ARN) para convertir el ARNm de la célula en ADN para producir un ADN complementario (ADNc). Una **biblioteca de ADNc** engloba todos los genes expresados como ARNm en una célula determinada.

Tabla 13.1

Enzimas de restricción utilizadas frecuentemente en biología molecular

Microorganismo	**Enzima**	**Sitio de reconocimiento**
Acinetobacter calcoaceticus	*Acc* I	fx1
Bacillus amyloliquefaciens H	*Bam* HI	fx2
Escherichia coli RY13	*Eco* RI	fx3
Haemophilus influenzae Rd	*Hind* III	fx4
H. influenzae serotipo c, 1160	*Hinc* II	fx5
Providencia stuartii 164	*Pst* I	fx6
Serratia marcescens	*Sma* I	fx7
Staphylococcus aureus 3A	*Sau* 3AI	fx8
Xanthomonas malvacearum	*Xma* I	fx9

A continuación, el ADN recombinante se introduce en una célula huésped bacteriana, habitualmente *E. coli,* y se seleccionan las bacterias que contienen el plásmido para la adquisición de resistencia antibiótica (p. ej., resistencia a ampicilina). Después se puede realizar un cribado de la biblioteca con el fin de identificar un clon de *E. coli* que posea el fragmento de ADN deseado. Para identificar las bacterias que contienen el ADN recombinante apropiado pueden utilizarse diversas técnicas de cribado. El lugar de clonación múltiple utilizado para insertar el ADN exógeno con frecuencia forma parte del gen *lacZ* del operón *lac*. La inserción del ADN exógeno en el gen *lacZ* conlleva su inactivación (actúa casi del mismo modo que un transposón) y evita que la célula receptora lleve a cabo la síntesis de β-galactosidasa dirigida por un plásmido, lo que da lugar a la formación de colonias bacterianas blancas en vez de las azules que aparecen si se produce esta enzima que es capaz de degradar un cromóforo adecuado.

La ingeniería genética se ha utilizado también para aislar y expresar distintos genes con el propósito de obtener proteínas útiles en bacterias, levaduras o, incluso, en células de insecto (p. ej., insulina, interferón, hormonas del crecimiento e interleucina). De modo similar, se pueden preparar grandes cantidades de un inmunógeno puro destinado a una vacuna sin necesidad de emplear los microorganismos patógenos intactos.

La vacuna contra el virus de la hepatitis B constituye el primer empleo con éxito de la tecnología de ADN para fabricar una vacuna aprobada para su empleo en humanos por la Food and Drug Administration de Estados Unidos. El antígeno de superficie de la hepatitis B es producido por la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. En el futuro, puede que baste con inyectar un ADN plasmídico capaz de expresar el inmunógeno deseado (vacuna de ADN) a un individuo para conseguir que las células del huésped expresen este inmunógeno y desencadenen la respuesta inmunitaria. La tecnología del ADN recombinante resulta también esencial en el diagnóstico de laboratorio, las técnicas forenses, la agricultura y muchas otras disciplinas.

booksmedicos.org

Bibliografía

Cotter PA, Miller JF. *In vivo and ex vivo regulation of bacterial virulence gene expression*. 1998: 17–26.

Kavanaugh JS, Horswill AR. Impact of environmental cues on staphylococcal quorum sensing and biofilm development. *J Biol Chem*. 2016;291:12556–12564.

Lewin B. *Genes IX, Sudbury*. Mass: Jones and Bartlett; 2007.

Lodish H, Berk A, Kaiser CA, et al. *Molecular Cell Biology*. Sixth ed. New York: WH Freeman; 2007.

Nelson DL, Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Seventh ed. New York: Worth; 2017.

Novick RP, Geisinger E. Quorum sensing in staphylococci. *Ann. Rev. Genet*. 2008;42:541–546.

Patel SS, Rosenthal KS. Microbial adaptation: putting the best team on the field. *Infect Dis Clin Pract*. 2007;15:330–334.

Rutherford ST, Bassler BL. *Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control*. Cold Spring: Harb. Perspect. Med 2; 2012: a012427.

Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*. 2003;302:1569–1571.

Yarwood JM, Schlievert PM. *J Clin Invest*. 2003;112:1620–1625.

Saad N, Delattre C, Urdaci M, et al. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *Food Sci Technol*. 2013;50:1–16.

Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341:569–573.

Artículos sobre probióticos

Stone S, Edmonds R, Rosenthal KS. Probiotics: helping out the normal flora. *Infect Dis Clin Pract*. 2013;21:305–311.

Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328:228–231.

Preguntas

1. ¿Cuántos moles de ATP se generan por cada mol de glucosa en la glucólisis, el ciclo del ATC y el transporte de electrones? ¿Cuáles de estos procesos se dan en condiciones anaerobias y cuáles en condiciones aerobias? ¿Cuál es el más eficiente?
2. ¿Qué productos metabólicos de la fermentación anaerobia serían perjudiciales para el tejido del huésped (el ser humano) (p. ej., en el caso de *C. perfringens*)?
3. El número de bacterias que proliferan durante la fase de crecimiento puede calcularse según la siguiente ecuación: $N_t = N_0 \times 2^{t/d}$, en la que N_t es el número de bacterias que han crecido después de un cierto tiempo (t), t/d es el cociente del tiempo transcurrido por el tiempo de duplicación, y N_0 es el número inicial de bacterias. Si el tiempo de duplicación es de 20 minutos y el inóculo bacteriano inicial contenía 1.000 bacterias, ¿cuántas bacterias habrá en el cultivo al cabo de 4 horas?
4. ¿Cuáles son las principales propiedades de un plásmido?
5. Enumere dos mecanismos de regulación de la expresión genética bacteriana. Utilice ejemplos específicos.
6. ¿Qué tipos de mutaciones afectan al ADN y cuáles son los agentes responsables de ellas?
7. ¿Qué mecanismos puede utilizar una célula bacteriana para el intercambio de material genético? Explique brevemente cada uno de estos mecanismos.
8. Analice las aplicaciones médicas de la biotecnología molecular, incluyendo sus contribuciones y usos para el diagnóstico.

14: Mecanismos de patogenicidad bacteriana

Para la bacteria, el cuerpo humano es un conjunto de nichos ambientales que le proporcionan el calor, la humedad y el alimento necesarios para el crecimiento. Las bacterias han adquirido características genéticas que les permiten entrar en (invadir) el ambiente, permanecer en un nicho (adherirse o colonizar), lograr el acceso a las fuentes de nutrientes (enzimas degradativas), secuestrar iones metálicos (p. ej., hierro) y evitar las respuestas protectoras inmunitarias y no inmunitarias del huésped (p. ej., **cápsula**). Cuando hay un número suficiente de bacterias ***(quorum),*** estas ponen en marcha funciones para sustentar la colonia, entre ellas la producción de una biopelícula. Desafortunadamente, muchos de los mecanismos que utilizan las bacterias para mantener sus nichos y los productos derivados del crecimiento y colonización bacterianos (p. ej., ácidos, gas) producen daños y problemas en el huésped humano. Muchos de estos rasgos son **factores de virulencia** que aumentan la capacidad de las bacterias para mantenerse y dañar el cuerpo para producir enfermedad (cuadro 14.1). Aunque muchas bacterias causan enfermedad a través de la destrucción directa de los tejidos, algunas liberan toxinas que pueden diseminarse por la sangre para producir una patogenia sistémica.

Cuadro 14.1 Mecanismos de virulencia bacteriana

Cápsula y biopelícula
Adherencia
Invasión
Metabolitos del crecimiento (gas, ácido)
Toxinas
Enzimas degradativas
Proteínas citotóxicas
Endotoxina
Superantígeno
Inducción de inflamación excesiva
Evasión de la respuesta inmune y fagocítica
Resistencia a los antibióticos
Proliferación intracelular

No todas las bacterias ni las infecciones bacterianas ocasionan enfermedad, pero algunas siempre causan enfermedad una vez que se produce la infección. El organismo humano se encuentra colonizado por numerosos microorganismos **(flora normal, microbiota),** muchos de los cuales desempeñan importantes funciones para sus huéspedes, como ayudar en la digestión de la comida, producir vitaminas (p. ej., vitamina K), proteger al organismo huésped de la colonización con microorganismos patógenos y activar las respuestas innatas e inmunitarias apropiadas del huésped. Aunque muchas de estas bacterias endógenas pueden producir enfermedad, normalmente residen en localizaciones como el aparato gastrointestinal (GI), la boca, la piel y el aparato respiratorio superior, las cuales se encuentran teóricamente fuera del organismo (fig. 14.1). Cada persona tiene una microbiota característica que se selecciona y se mantiene por factores del huésped y también regula su propia composición bacteriana. La respuesta innata e inmunitaria del huésped reacciona frente a ciertos metabolitos y estructuras de superficie de las bacterias para ayudar a mantener una microbiota saludable y a eliminar microorganismos patógenos o inapropiados. Unas respuestas excesivas a las bacterias provocan inmunopatogenia y pueden ser la causa principal de la enfermedad (p. ej., septicemia). Incluso la flora normal puede ser problemática, de modo que la mayoría de las infecciones bacterianas se deben a bacterias de la flora normal que entran en zonas normalmente estériles del cuerpo.

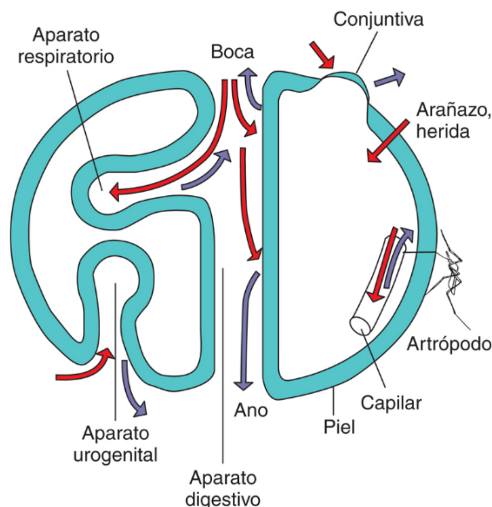


FIG. 14.1 Las superficies corporales como zonas de infección y de diseminación bacteriana. Las *flechas rojas* indican infección; las *flechas moradas* indican difusión. (Modificada de Goering, R.V., Dockrell, H.M., Zuckerman, M., et al., 2019. *Mims' Medical Microbiology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Algunas bacterias siempre causan enfermedad por la expresión de sus factores de virulencia, mientras que la cepa bacteriana y el tamaño del inóculo de otros tipos de bacterias pueden determinar si se produce la enfermedad. Algunas cepas pueden ser benignas y otras no (p. ej., *Escherichia coli* O157/H7 produce una toxina y puede causar el síndrome urémico hemolítico). El umbral para la producción de enfermedad es diferente para las distintas bacterias (p. ej., se requieren menos de 200 *Shigella* para provocar shigelosis, pero 10^8 microorganismos de *Vibrio cholerae* o de *Campylobacter* para causar una enfermedad del aparato digestivo). Los factores del huésped también pueden desempeñar una función. Por ejemplo, aunque son necesarios un millón de microorganismos de *Salmonella* o más para que se produzca una gastroenteritis en una persona sana, tan solo son necesarios unos millares de microorganismos en una persona cuyo pH gástrico haya sido neutralizado con antiácidos u otros medios. Los defectos congénitos, los estados de inmunodeficiencia (v. cap. 10) y las alteraciones producidas por otras entidades pueden incrementar también la susceptibilidad de un individuo a la infección.

Muchas bacterias solo expresan sus factores de virulencia en condiciones especiales y coordinan genéticamente su expresión (p. ej., *Staphylococcus aureus*, v. fig. 13.6). Por ejemplo, la producción de dispositivos de secreción de tipo III (se describe más adelante) por *Shigella flexneri* y *Salmonella typhimurium* se desencadena por la presión parcial de oxígeno y el pH, respectivamente, para asegurar la proximidad a las membranas adecuadas del huésped. Asimismo, la biopelícula producida por *Pseudomonas* se activa cuando hay suficientes bacterias (un *quorum*) que producen suficientes cantidades de *N*-acil homoserina lactona para desencadenar la expresión de los genes para la producción del polisacárido. Los componentes de estructuras y sistemas complejos suelen estar codificados de forma conjunta en un islote de patogenicidad. Los **islotes de patogenicidad** son grandes regiones genéticas en el cromosoma o en plásmidos que contienen grupos de genes que codifican numerosos factores de virulencia, que pueden requerir una expresión coordinada. Estos genes se pueden activar por un estímulo único (p. ej., la temperatura intestinal, el pH del lisosoma). Un islote de patogenicidad suele estar en el interior de un transposón y se puede transferir como una unidad a distintos lugares dentro del cromosoma o a otras bacterias. Por ejemplo, el islote de patogenicidad SPI-2 de *Salmonella* se activa por el pH ácido de una vesícula fagocítica dentro de un macrófago. Se promueve así la expresión de unas 25 proteínas que se ensamblan en un dispositivo molecular a modo de jeringa (dispositivo de secreción de tipo III) (fig. 14.2), que inyecta las proteínas tóxicas en la célula del huésped para facilitar la supervivencia intracelular de la bacteria y su crecimiento.

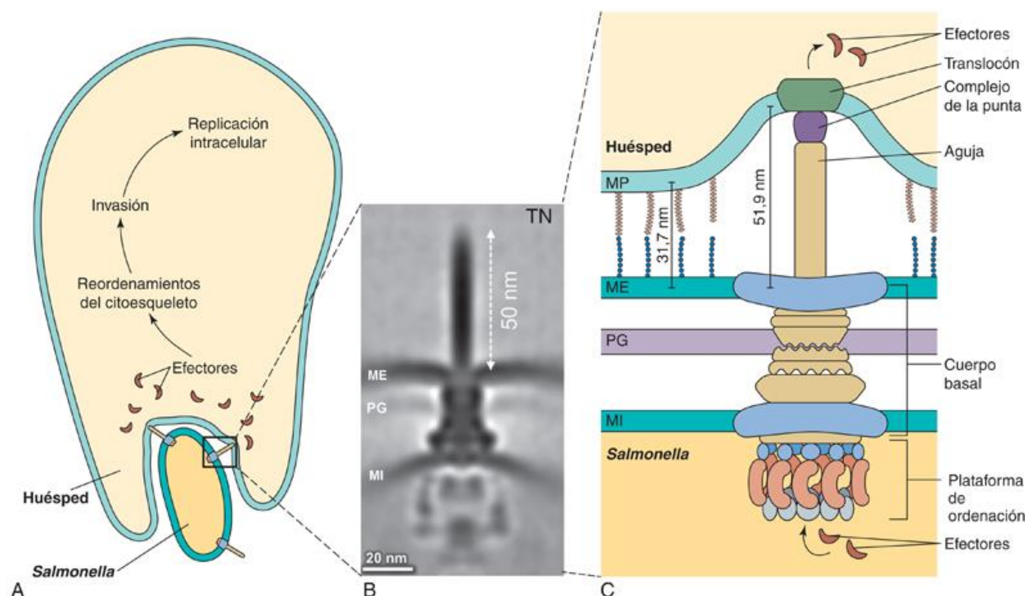


FIG. 14.2 Modelo del dispositivo de secreción de tipo III (inyectisoma) de *Salmonella typhimurium* captado en el acto de inyectar a la célula del huésped. (A) Modelo del inyectisoma de *S. Typhimurium* interactuando en la célula del huésped, visualizado mediante (B) tomografía por criomicroscopia electrónica. (C) Modelo del inyectisoma en la interfase *Salmonella*-célula del huésped. *ME*, membrana externa; *MI*, membrana interna; *MP*, membrana plasmática; *PG*, peptidoglucano; *TN*, tipo natural. (De Park, D., Lara-Tejero, M., Waxham, M.N., Li, W., Hu, B., Galán, J.E., Liu, J., 2018. Visualization of the type III secretion mediated Salmonella–host cell interface using cryo-electron tomography. *eLife* 7:e39514. Copyright Park et al. Este artículo se distribuye bajo los términos de la Creative Commons Attribution License, que permite un uso y redistribución sin restricciones siempre que se acredite el autor y la fuente originales.)

Los sistemas innato e inmunitario del huésped están protegiendo constantemente las fronteras del cuerpo y sus regiones internas. Las bacterias han desarrollado los medios para eludir muchas de estas protecciones con el fin de establecer su nicho (flora normal) o invadir y causar infecciones (patógenos). *Cuanto más tiempo permanezca una bacteria en el cuerpo, mayor sea su número, su capacidad de diseminarse y su potencial de causar lesión tisular y enfermedad, mayor será la respuesta inmunitaria e inflamatoria del huésped para resolver la infección y mayor será la inmunopatogenia y la gravedad de la enfermedad.*

Las presiones de selección, como el tratamiento con antibióticos y otros fármacos, la dieta y el estrés pueden causar cambios en la composición de la microbiota, que pueden permitir el crecimiento de bacterias inapropiadas (p. ej., *Clostridium difficile*, que puede causar colitis seudomembranosa) y el inicio de respuestas inmunitarias inapropiadas (p. ej., enfermedades intestinales inflamatorias).

Algunas **bacterias virulentas** siempre causan enfermedades porque producen toxinas o tienen mecanismos que promueven su crecimiento en el huésped a expensas de los tejidos o de la función orgánica de este (secreción de enzimas degradativas). Las **bacterias oportunistas** se aprovechan de las enfermedades preexistentes, como la inmunosupresión, para crecer y causar una enfermedad grave. Por ejemplo, las víctimas de quemaduras y los pulmones de pacientes con fibrosis quística tienen un mayor riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* y los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida son muy susceptibles a la infección por bacterias de crecimiento intracelular, como las micobacterias.

La **enfermedad** se produce a partir de la combinación de la lesión o pérdida de tejido o de la función orgánica causada por las bacterias, en combinación con las consecuencias de las respuestas innata e inmunitaria (inflamación) a la infección (cuadro 14.2). Los **signos y síntomas de una enfermedad** están determinados por el cambio en el tejido afectado. Las **respuestas sistémicas** se deben a las toxinas y citocinas producidas en respuesta a la infección. La **gravedad** de la enfermedad depende de la importancia del órgano afectado y de la extensión del daño causado por la infección. Las infecciones del sistema nervioso central son especialmente graves.

Cuadro 14.2 Producción de una enfermedad bacteriana

1. La enfermedad se debe a las lesiones provocadas por las bacterias más las consecuencias de las respuestas innatas e inmunitarias contra la infección.
2. Los signos y los síntomas de la enfermedad vienen determinados por la función e importancia del tejido afectado.
3. La duración del período de incubación es el tiempo necesario para que la bacteria, la respuesta del huésped, o ambas, produzcan lesiones suficientes para ocasionar malestar o interferir con funciones fundamentales.

Entrada en el organismo humano

Para que se produzca una infección, las bacterias deben entrar primero en el organismo humano (tabla 14.1; v. fig. 14.1). Los mecanismos de defensa naturales incluyen barreras (p. ej., la piel, la mucosidad, el epitelio ciliado) y secreciones que contienen sustancias antibacterianas (p. ej., lisozima, defensinas, inmunoglobulina [Ig] A) que dificultan la entrada en el organismo de las bacterias. Sin embargo, algunas veces estas barreras se alteran (p. ej., un desgarro cutáneo, un tumor o una úlcera intestinal), lo que crea una vía de entrada para las bacterias, o bien estas pueden tener los medios para alterar la barrera e invadir el organismo. Durante el proceso de invasión, las bacterias pueden viajar a través del torrente sanguíneo a otras partes del organismo.

Tabla 14.1

Puerta de entrada de las bacterias

Vía	Ejemplos
Ingestión	Género *Salmonella*, género *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* enterotoxigénica, género *Vibrio*, género *Campylobacter*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus*, género *Listeria*, género *Brucella*
Inhalación	Género *Mycobacterium*, género *Nocardia*, *Mycoplasma pneumoniae*, género *Legionella*, *Bordetella*, *Chlamydophila psittaci*, *C. pneumoniae*, género *Streptococcus*
Traumatismo	*Clostridium tetani*, *S. aureus*
Venopunción	*S. aureus*, género *Pseudomonas*
Picadura de artrópodos	*Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Coxiella*, *Francisella*, género *Borrelia*, *Y. pestis*
Transmisión sexual	*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*

La **piel** posee una gruesa capa córnea de células muertas que protege al organismo de la infección. Sin embargo, los cortes en la piel, producidos de forma accidental o quirúrgica o por introducción de catéteres u otros dispositivos quirúrgicos, crean una vía de entrada al tejido subyacente susceptible para las bacterias. Por ejemplo, *S. aureus* y *S. epidermidis*, los cuales forman parte de la flora normal de la piel, pueden ingresar en el organismo a través de roturas en esta y plantear un problema importante en personas con sondas permanentes y catéteres vasculares.

La boca, la nariz, los oídos, los ojos, el ano, los aparatos respiratorio, digestivo y urogenital son aberturas naturales en la piel a través de las cuales las bacterias pueden entrar en el organismo. Están protegidas por defensas naturales como la mucosidad y el epitelio ciliado que tapiza el aparato respiratorio superior, la lisozima y otras secreciones antibacterianas en las lágrimas y en la mucosidad, y los ácidos y la bilis en el aparato digestivo, así como la IgA secretora. Sin embargo, muchas bacterias no se ven afectadas o disponen de ciertos mecanismos para eludir estas defensas. Por ejemplo, la membrana externa de las bacterias gramnegativas incrementa la resistencia de estas bacterias a la lisozima, las secreciones ácidas y la bilis. Por eso las enterobacterias son capaces de colonizar el aparato digestivo. La entrada de estas bacterias endógenas a localizaciones normalmente estériles del organismo, como el peritoneo y el torrente circulatorio, suele indicar una rotura de la barrera normal. Un ejemplo de esto es el paciente al que se le diagnostica un tumor de colon después de la detección de una bacteriemia (infección transmitida por la sangre) o una endocarditis producida por bacterias entéricas.

Colonización, adhesión e invasión

Diferentes bacterias colonizan diferentes partes del organismo. Este lugar de colonización puede estar muy próximo al punto de entrada o deberse a la presencia de unas condiciones de crecimiento óptimo en dicha localización. Por ejemplo, *Legionella* crece en los pulmones al ser inhalada, pero no se disemina con facilidad debido a que es incapaz de soportar temperaturas altas (por encima de 35 °C). La colonización de localizaciones que normalmente son estériles implica la existencia de un defecto en un mecanismo de defensa natural o la creación de una nueva vía de entrada. Los pacientes con fibrosis quística presentan este defecto como consecuencia de la reducción de la función ciliar mucoepitelial y la alteración de las secreciones mucosas, lo que hace que sus pulmones sean colonizados por *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

En algunos casos, la colonización requiere unas estructuras y funciones bacterianas especiales para permanecer en dicho sitio, sobrevivir y obtener alimento. Las bacterias pueden utilizar diferentes mecanismos para adherirse y colonizar las diversas superficies corporales (tabla 14.2). Cuando son capaces de adherirse a las células epiteliales o endoteliales que revisten la vejiga, el intestino y los vasos sanguíneos, no se pueden eliminar, y su capacidad de adhesión les permite colonizar distintos tejidos. Por ejemplo, la función natural de la vejiga elimina cualquier bacteria que no se encuentre adherida a la pared vesical. *E. coli* y otras bacterias poseen **adhesinas** que se unen a receptores específicos de la superficie tisular para evitar su eliminación. Muchas de estas proteínas de adhesión están presentes en los extremos de unas estructuras denominadas **fimbrias *(pili)*** y se unen fuertemente a azúcares específicos en el tejido diana; esta actividad de unión a azúcares define a estas proteínas como **lectinas.** Por ejemplo, la mayoría de las cepas de *E. coli* que originan pielonefritis produce una adhesina fímbrica conocida como *fimbria P*. Esta adhesina se puede unir a los receptores de α-D-galactosil-β-D-galactósido, la cual forma parte de la estructura antigénica del grupo sanguíneo P en los eritrocitos y las células uroepiteliales humanas. Los *pili* de *Neisseria gonorrhoeae* también son factores importantes de virulencia; se unen a receptores de oligosacáridos en las células epiteliales. Los microorganismos de *Yersinia, Bordetella pertussis* y *Mycoplasma pneumoniae* expresan proteínas de adhesión que no se localizan en las fimbrias. Los *Streptococcus, S. aureus y otras bacterias secretan proteínas que se unen a componentes de la matriz extracelular de las células epiteliales como fibronectina, colágeno o laminina que en conjunto se denominan* **MSCRAMM** *(componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de la matriz adhesivas).*

Tabla 14.2

Ejemplos de mecanismos bacterianos de adherencia

Microorganismo	Adhesina	Receptor
Staphylococcus aureus	Factor de agrupamiento A	Fibrinógeno
Género *Staphylococcus*	MSCRAMM	Componentes de la matriz extracelular (fibronectina, laminina, colágeno, etc.)
Streptococcus, grupo A	Complejo LTA-proteína M, proteína F, MSCRAMM	Componentes de la matriz extracelular (fibronectina, laminina, colágeno, etc.)
Streptococcus pneumoniae	Adhesinas y otras proteínas	*N*-acetilhexosamina galactosa
Escherichia coli	Fimbrias de tipo 1	D-manosa
	Fimbrias antígeno factor de colonización	GM-gangliósido 1
	Fimbrias P	Glucolípido del grupo sanguíneo P
Neisseria gonorrhoeae	Fimbrias	GD_1-gangliósido
Treponema pallidum	P_1, P_2, P_3	Fibronectina
Chlamydia trachomatis	Lectina de la superficie celular	*N*-acetilglucosamina
Mycoplasma pneumoniae	Proteína P1	Ácido siálico
Vibrio cholerae	*Pili* tipo 4	Fucosa y manosa

LTA, ácido lipoteicoico; *MSCRAMM*, componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de la matriz adhesivas.

Una adaptación bacteriana especial que facilita la colonización, especialmente de los dispositivos quirúrgicos como las válvulas artificiales o los catéteres permanentes, es la producción de una **biopelícula.** En ella, las bacterias se encuentran englobadas por una membrana viscosa de polisacáridos que mantiene a las células unidas entre sí y a la superficie. La producción de una biopelícula requiere una cifra suficiente de bacterias *(quorum).* Cuando los microorganismos de *P. aeruginosa* determinan que el tamaño de la colonia es suficientemente grande, generan una biopelícula ***(quorum sensing).*** La placa dental constituye otro ejemplo de una biopelícula. La matriz de la biopelícula puede proteger también a las bacterias contra las defensas del huésped y la acción de los antibióticos.

Aunque las bacterias carecen de mecanismos que les permitan atravesar la piel, algunas especies bacterianas pueden atravesar las membranas mucosas y otras barreras tisulares para entrar en regiones normalmente estériles y en tejidos más susceptibles. Las bacterias usan sus flagelos para nadar a través de la capa mucosa y proteasas para digerirla, con el fin de acercarse al revestimiento epitelial. Las **bacterias invasivas** destruyen las barreras de membrana, inducen inflamación para aumentar la permeabilidad de la barrera, o penetran en las células que conforman dicha barrera. Los microorganismos pertenecientes a los

géneros *Salmonella* y *Yersinia* son bacterias entéricas que emplean fimbrias para unirse a células M (micropliegues) del colon y, a continuación, inyectarles proteínas que estimulan a la célula para que se invagine y capte las bacterias. Estas bacterias provocan un **dispositivo de secreción de tipo III** para inyectar factores generadores de poros y moléculas efectoras dentro de las células del huésped. Las proteínas efectoras pueden facilitar la captación e invasión, promover la supervivencia intracelular y la replicación de las bacterias o la muerte por apoptosis de la célula huésped. *E. coli* enteropatógena secreta proteínas en la célula huésped que crean un sistema de anclaje portátil para su propio uso y *Salmonella* emplea este dispositivo para fomentar su captación en una vesícula, lo que le permite vivir dentro de los macrófagos (se pueden visualizar vídeos excelentes de estos procesos en https://www.biointeractive.org/classroom-resources/how-pathogenic-e-coli-infection-begins y https://www.biointeractive.org/classroom-resources/how-salmonella-infection-begins). Muchas de las proteínas inyectadas en estas células por el dispositivo de secreción de tipo III promueven la polimerización de la actina. En el caso de *Salmonella*, esto favorece la captación fagocítica; en el caso de *Shigella* y *Listeria monocytogenes*, fomenta el movimiento dentro de la célula y hacia otras células. *Salmonella* y otras bacterias promueven la invasión del aparato GI al debilitar las uniones estrechas existentes entre las células epiteliales mucosas mediante proteínas bacterianas o mediante la inducción de inflamación, mientras que *N. meningitidis* secuestra componentes proteicos para desestabilizar las uniones estrechas de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica con el fin de acceder al líquido cefalorraquídeo para pasar de la sangre a las meninges.

Acciones patógenas de las bacterias

Destrucción tisular

Los *productos generados como consecuencia del crecimiento bacteriano*, especialmente de la fermentación, dan lugar a la producción de ácidos, gases y otras sustancias que son tóxicas para los tejidos. Además, *muchas bacterias liberan enzimas degradativas* que disgregan los tejidos, proporcionando el alimento para el crecimiento de los microorganismos y facilitando la diseminación de las bacterias. Por ejemplo, microorganismos como *C. perfringens* forman parte de la flora normal del aparato digestivo, pero son patógenos oportunistas que pueden provocar una infección en tejidos pobres en oxígeno y ocasionar una gangrena gaseosa. Estas bacterias anaerobias fabrican enzimas (p. ej., fosfolipasa C, colagenasa, proteasas, hialuronidasa), varias toxinas, ácido y gases derivados del metabolismo bacteriano, que destruyen el tejido. Los estafilococos producen muchas enzimas diferentes que modifican el medio tisular, como la hialuronidasa, la fibrinolisina y las lipasas. Los estreptococos generan también diversas enzimas, entre las que se encuentran las estreptolisinas S y O, las hialuronidasas, las DNasas y las estreptocinasas.

Toxinas

Las **toxinas** son componentes bacterianos que dañan directamente los tejidos o bien ponen en marcha actividades biológicas destructivas. Las toxinas y las actividades de otras sustancias similares se deben a la acción de diversas enzimas degradativas que ocasionan la lisis celular y de proteínas que se unen a receptores específicos que inician reacciones tóxicas en un tejido diana específico. Por otra parte, las toxinas superantígeno y la endotoxina (el lípido A del lipopolisacárido [LPS]) promueven una estimulación excesiva o inapropiada de la respuesta inmunitaria innata o adaptativa.

En muchos casos, la toxina es la única responsable de los síntomas característicos de la enfermedad. Por ejemplo, la **toxina preformada** que está presente en los alimentos da lugar a la intoxicación alimentaria provocada por *S. aureus* y *B. cereus* y del botulismo causado por *C. botulinum*. Los síntomas producidos por la toxina preformada aparecen en una fase bastante anterior que en otras formas de gastroenteritis, debido a que el efecto es semejante al de ingerir un producto tóxico y las bacterias no necesitan proliferar para provocar los síntomas. La toxina se puede extender de manera sistémica a través de la sangre, de modo que los síntomas pueden aparecer en zonas alejadas del foco de la infección, como sucede en el caso del tétanos, producido por *C. tetani*.

Exotoxinas

Tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas son capaces de fabricar proteínas **(exotoxinas)**, entre las que se encuentran enzimas citolíticas y proteínas de unión a receptores que alteran una función o destruyen la célula. En muchos casos, el gen de la toxina está codificado por un plásmido (la toxina del tétanos en *C. tetani*, las toxinas termolábil y termoestable de *E. coli* enterotoxigénica) o un fago lisogénico (*Corynebacterium diphtheriae* y *C. botulinum*). *Para muchas bacterias, los efectos de la toxina determinan la enfermedad* (p. ej., *C. diphtheriae*, *C. tetani*).

Las toxinas citolíticas incluyen las enzimas capaces de romper la membrana, como la α-toxina (fosfolipasa C) producida por *C. perfringens*, que degrada la esfingomielina y otros fosfolípidos de la membrana. Las hemolisinas se insertan en los eritrocitos y otras membranas celulares y las rompen. Las toxinas generadoras de poros, como la estreptolisina O, pueden inducir la salida de iones y agua de las células y alterar las funciones celulares o inducir la lisis de la célula.

Muchas toxinas son dímeros formados por una subunidad A y una subunidad B **(toxinas A-B).** La porción **B** de las toxinas A-B se une al receptor específico de la superficie celular y posteriormente la subunidad A se transfiere al interior de la célula, donde actúa para promover daño celular (B de *binding* y A de *action*). Los tejidos diana de estas toxinas están muy bien definidos y limitados (fig. 14.3; tabla 14.3). Los objetivos bioquímicos de las toxinas A-B incluyen los ribosomas, los mecanismos de transporte y las señales intracelulares (la producción de monofosfato de adenosina cíclico, la función de la proteína G), con efectos que comprenden desde la diarrea hasta la pérdida de la función neuronal y la muerte. Las propiedades funcionales de las exotoxinas citolíticas y otras exotoxinas se explican más detalladamente en los capítulos que tratan cada una de las enfermedades específicas.

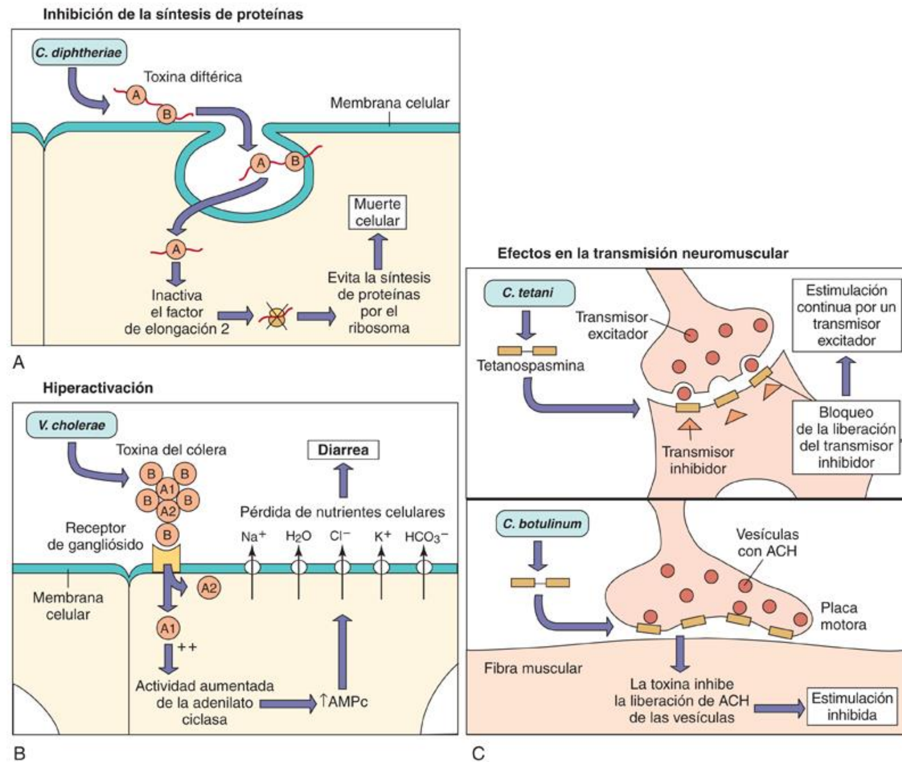


FIG. 14.3 (A-C) Mecanismo de acción de las exotoxinas diméricas A-B. Con frecuencia, las toxinas bacterianas A-B constan de una molécula de dos cadenas. La cadena B se une y facilita la entrada de la cadena A en las células y la cadena A tiene una actividad inhibitoria de algunas funciones vitales. *ACH,* acetilcolina; *AMPc,* monofosfato de adenosina cíclico; *C. botulinum, Clostridium botulinum; C. diphtheriae, Corynebacterium diphtheriae; C. tetani, Clostridium tetani; V. cholerae, Vibrio cholerae.* (Modificada de Goering, R.V., Dockrell, H.M., Zuckerman, M., et al., 2019. *Mims' Medical Microbiology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Tabla 14.3

Propiedades de las toxinas bacterianas del tipo A-B

Toxina	Microorganismo	Localización del gen	Estructura de la subunidad	Receptor de la célula diana	Efectos biológicos
Toxina del carbunco	*Bacillus anthracis*	Plásmido	Tres proteínas separadas (EF, LF, PA)	TEM-8; CMG2	EF + PA: aumento en los valores de AMPc de la célula diana, edema localizado; LF + PA: muerte de las células diana y de los animales de experimentación
Toxina botulínica	*Clostridium botulinum*	Fago	A-B	Polisialogangliósidos más sinaptotagmina (correceptores)	Disminución en la liberación presináptica periférica de acetilcolina, parálisis flácida

Toxina colérica	*Vibrio cholerae*	Cromosómica	A-B_5	Gangliósido (GM_1)	Alteración de la proteína G para activar la adenilato ciclasa, aumento de los niveles de AMPc, diarrea secretora
Toxina diftérica	*Corynebacterium diphtheriae*	Fago	A-B	Precursor de receptor de factor de crecimiento	Inhibición de la síntesis de proteínas, muerte celular
Enterotoxinas termolábiles	*Escherichia coli*	Plásmido	Similar o idéntica a la toxina colérica	Véase cólera	Véase cólera
Toxina de la tos ferina	*Bordetella pertussis*	Cromosómica	A-B_5	Glucoproteínas de superficie con residuos de ácido siálico terminales	Activación de la adenilato ciclasa por inactivación de la proteína G inhibidora; aumento de la concentración de AMPc, modificación de la función celular o muerte celular
Exotoxina A de *Pseudomonas*	*Pseudomonas aeruginosa*	Cromosómica	A-B	α_2-MR	Similar o idéntico a la toxina diftérica
Toxina Shiga	*Shigella dysenteriae*	Cromosómica	A-B_5	Gb3	Inhibición de la síntesis de proteínas, muerte celular
Toxina tetánica	*Clostridium tetani*	Plásmido	A-B	Polisialogangliósidos más glucoproteína de 15 kDa (correceptores)	Disminución de la liberación de neurotransmisores de neuronas inhibitorias, parálisis espástica

α2-MR, receptor de α2-macroglobulina; *AMPc*, monofosfato de adenosina cíclico; *CMG2*, proteína de morfogénesis capilar 2; *EF*, factor de edema; *Gb3*, globotriaosilceramida; *LF*, factor letal; *PA*, antígeno protector; *TEM-8*, marcador endotelial tumoral 8.

Modificada de Mandell, G., Douglas, G., Bennett, J., 2015. *Principles and Practice of Infectious Disease*, eighth ed. Saunders, New York.

Los **superantígenos** conforman un grupo especial de toxinas (fig. 14.4). Estas moléculas activan los linfocitos T al unirse de manera simultánea al receptor del linfocito T y a la molécula del complejo principal de histocompatibilidad de clase II en una célula presentadora de antígeno sin necesidad de participación de un antígeno. *Los superantígenos activan un gran número de linfocitos T para liberar grandes cantidades (tormenta de citocinas) de interleucinas (IL) (como IL-1, IL-2 e IL-6), interferón γ, factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y varias quimiocinas que ocasionan fiebre,* shock, *exantema y respuestas seudoinmunitarias potencialmente mortales.* Esta estimulación de los linfocitos T por un superantígeno puede originar también la muerte de los linfocitos T activados, lo que da lugar a la pérdida de clones específicos de linfocitos T y la desaparición de sus respuestas inmunitarias. Los superantígenos incluyen la toxina del síndrome del *shock* tóxico por *S. aureus,* las enterotoxinas estafilocócicas y la toxina eritrogénica A o C de *S. pyogenes.*

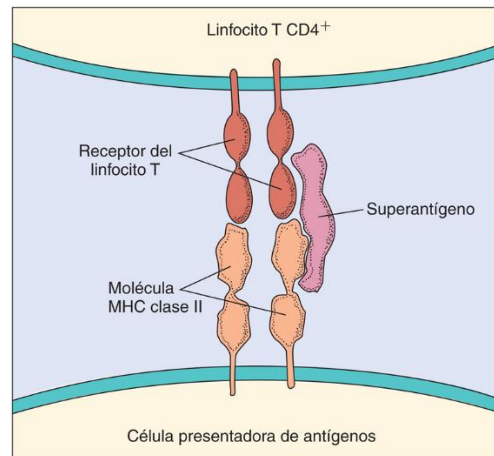


FIG. 14.4 Unión del superantígeno a las regiones externas del receptor del linfocito T y a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad *(MHC)* de clase II.

Patrones moleculares asociados a patógenos

La presencia de componentes de la pared celular de la bacteria constituye una poderosísima señal de alarma para el organismo que indica infección y pone en marcha los sistemas protectores del huésped. Los **patrones moleculares asociados a patógenos** se unen a moléculas receptoras tipo Toll (TLR) y otras moléculas y estimulan la producción de citocinas (v. caps. 8 y 10). En algunos casos, la respuesta del huésped es excesiva y puede incluso poner en peligro su vida. La **porción de lípido A del LPS y el lipooligosacárido (LOS)** producidos por bacterias gramnegativas es un activador poderoso de las reacciones de fase aguda e

inflamatorias y recibe la denominación de **endotoxina.** Es importante tener en cuenta que la endotoxina no equivale a la exotoxina y que *únicamente las bacterias gramnegativas fabrican endotoxinas*. Pueden producirse respuestas más débiles similares a las producidas por endotoxinas por estructuras de bacterias grampositivas, que incluyen a los **ácidos lipoteicoicos.**

Las bacterias gramnegativas liberan LPS o LOS durante la infección. Su endotoxina se une a los receptores específicos (CD14 y TLR4) de los macrófagos, los linfocitos B y otras células con el fin de estimular la producción y la liberación de **citocinas de fase aguda,** como IL-1, TNF-α, IL-6 y prostaglandinas (fig. 14.5). La endotoxina también estimula la proliferación de los linfocitos B (actividad mitógena).

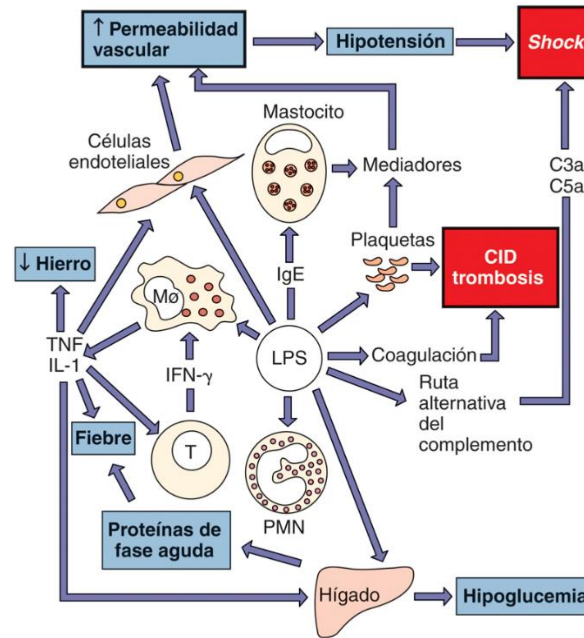


FIG. 14.5 Las múltiples actividades de los lipopolisacáridos *(LPS)*. La endotoxina bacteriana activa casi todos los mecanismos inmunitarios, así como las rutas de la coagulación, lo que de forma conjunta convierte al LPS en uno de los estímulos antigénicos más poderosos que se conocen. *CID,* coagulación intravascular diseminada; *IFN-γ,* interferón γ; *IgE,* inmunoglobulina E; *IL-1,* interleucina 1; *PMN,* leucocitos (neutrófilos) polimorfonucleares; *TNF,* factor de necrosis tumoral. (Modificada de Goering, R.V., Dockrell, H.M., Zuckerman, M., et al., 2019. *Mims' Medical Microbiology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

A concentraciones bajas, la endotoxina estimula el desarrollo de respuestas protectoras como la fiebre, la vasodilatación y la activación de las respuestas inmunitaria e inflamatoria (cuadro 14.3). Sin embargo, las concentraciones de endotoxinas en la sangre de los pacientes con **bacteriemia** (bacterias en la sangre) **por bacterias gramnegativas** pueden ser muy elevadas, y las respuestas devastadoras, llegando a provocar septicemia, *shock* e incluso la muerte. Las elevadas concentraciones de endotoxinas pueden activar también la vía alternativa del complemento y la producción de anafilotoxinas (C3a, C5a), lo que contribuye a la vasodilatación y fuga capilar. Combinadas con TNF-α e IL-1, esto puede determinar **hipotensión** y ***shock.*** También se puede producir una **coagulación intravascular diseminada** como consecuencia de la activación de las vías de la coagulación de la sangre. La fiebre elevada, las petequias (lesiones cutáneas provocadas por la extravasación capilar) y los síntomas potenciales de *shock* (consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular) que se asocian a la infección por *N. meningitidis* están relacionados con las grandes cantidades de LOS y su endotoxina que se liberan durante la infección.

Cuadro 14.3 Toxicidad mediada por endotoxinas

Fiebre
Leucopenia seguida de leucocitosis
Activación del complemento
Trombocitopenia
Coagulación intravascular diseminada
Disminución de la circulación periférica y de la perfusión a los órganos principales
Shock
Muerte

Inmunopatogenia

En muchos casos, los síntomas de la infección bacteriana se producen porque la infección causa unas respuestas inmunitarias e inflamatorias excesivas. Cuando está limitada y controlada, la respuesta de fase aguda contra los componentes de la pared celular es una respuesta antibacteriana protectora. Sin embargo, cuando sucede como respuesta sistémica descontrolada, la respuesta de fase aguda y la inflamación pueden originar síntomas potencialmente mortales asociados a sepsis o meningitis (v. fig. 14.5). Los neutrófilos activados, los macrófagos y el complemento pueden provocar lesiones tisulares en el lugar de la infección. La activación del complemento induce también la liberación de anafilotoxinas, que inician la permeabilidad vascular y la rotura de los capilares. La acumulación de tejido, células muertas y **pus,** formado por neutrófilos muertos, limitan el acceso de los tratamientos inmunitarios y antibióticos a la infección. La formación de granulomas inducida por los linfocitos T CD4 y los macrófagos contra *Mycobacterium tuberculosis* también puede ser causa de alteración tisular y de la estructura y función de órganos. Los efectos sistémicos, como las tormentas de citocinas, pueden producirse por superantígenos y endotoxina, y pueden causar *shock* y la alteración de la función corporal. Las respuestas autoinmunitarias se pueden activar por proteínas bacterianas, como la proteína M de *S. pyogenes,* que se parece a nivel antigénico al tejido cardíaco. Los anticuerpos contra la proteína M muestran una reactividad cruzada con el corazón y pueden ocasionar fiebre reumática. Los inmunocomplejos depositados en los glomérulos renales producen la glomerulonefritis postestreptocócica. En el caso de *Chlamydia, Treponema* (sífilis), *Borrelia* (enfermedad de Lyme) y otras bacterias, la respuesta inmunitaria del huésped es la principal causa de los síntomas de la enfermedad en los pacientes.

Mecanismos de evasión de las defensas del huésped

Las bacterias son parásitos y la evasión de las respuestas protectoras del huésped supone una ventaja selectiva. Lógicamente, cuanto mayor es el período en que una infección bacteriana permanece en el huésped, mayor es el tiempo del que las bacterias disponen para proliferar y producir daño. Por tanto, las bacterias que pueden evitar o inutilizar las defensas del huésped presentan una mayor capacidad potencial de producción de enfermedad. Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos para esquivar las principales defensas antibacterianas, al eludir su reconocimiento y destrucción por las células fagocíticas, inactivar o evitar el sistema de complemento y anticuerpos, e incluso mediante la proliferación intracelular con el fin de esconderse de estas respuestas del huésped (cuadro 14.4).

Cuadro 14.4 Defensas microbianas contra los mecanismos inmunológicos del huésped

Encapsulación y biopelículas
Mimetismo antigénico
Enmascaramiento antigénico
Cambio antigénico
Producción de proteasas antiinmunoglobulinas
Destrucción de los fagocitos
Inhibición de la quimiotaxis
Inhibición de la fagocitosis
Inhibición de la fusión fagolisosómica
Resistencia a las enzimas lisosomales
Replicación intracelular

La cápsula constituye uno de los factores de virulencia más importantes (cuadro 14.5). Estas estructuras funcionan protegiendo a las bacterias de las respuestas inmunitarias y fagocíticas. Por lo general, las cápsulas están formadas por polisacáridos, los cuales son poco inmunógenos. La cápsula de *S. pyogenes,* por ejemplo, se compone de ácido hialurónico, el cual remeda al tejido conectivo humano, lo que enmascara a las bacterias y evita que sean reconocidas por el sistema inmunitario. Esta cápsula es resbaladiza, lo que dificulta la captación por parte de los fagocitos y se rasga si el microorganismo es finalmente captado. Igualmente, la cápsula protege a la bacteria de su destrucción en el interior de un fagolisosoma de un macrófago o un leucocito. Todas estas propiedades pueden ampliar el período de permanencia de las bacterias en la sangre (bacteriemia) antes de ser eliminadas por las respuestas del huésped. Los mutantes de las bacterias normalmente encapsuladas que pierden la capacidad de formar una cápsula pierden también su virulencia, como se ha descrito en el caso de *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis.* La formación de una **biopelícula,** la cual se compone de material capsular, protege a una colonia de bacterias y puede evitar que los anticuerpos, el complemento, las células fagocíticas y el tratamiento antimicrobiano lleguen a las bacterias.

Cuadro 14.5 Ejemplos de microorganismos encapsulados

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
S. pyogenes (grupo A)
S. agalactiae (grupo B)
Bacillus anthracis
B. subtilis
Neisseria gonorrhoeae
N. meningitidis
Haemophilus influenzae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Género *Salmonella*
Yersinia pestis
Campylobacter fetus
Pseudomonas aeruginosa
Bacteroides fragilis
Cryptococcus neoformans (levadura)

Las bacterias pueden eludir la respuesta humoral por **variación antigénica,** por **inactivación de anticuerpos** o por **crecimiento intracelular.** *N. gonorrhoeae* puede modificar la estructura de sus antígenos de superficie con el fin de eludir la acción de los anticuerpos y produce una proteasa que degrada IgA. *S. aureus* expresa en su superficie y libera proteínas de unión a la IgG (proteína A y proteína G), que se unen a la porción Fc del anticuerpo para evitar que este active el complemento o actúe como una opsonina, enmascarando a la bacteria contra la detección por el organismo. Las bacterias que crecen intracelularmente incluyen micobacterias, franciselas, brucelas, clamidias y rickettsias (cuadro 14.6). A diferencia de la mayoría de las bacterias, el control de estas bacterias requiere que las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T cooperadores activen los macrófagos para destruir las células infectadas o crear una pared (granuloma) alrededor de estas (como en el caso de *M. tuberculosis*).

Cuadro 14.6 Ejemplos de patógenos intracelulares

Género *Mycobacterium*
Género *Brucella*
Género *Francisella*
Género *Rickettsia*
Género *Chlamydia*
Listeria monocytogenes
Salmonella typhi
Shigella dysenteriae
Yersinia pestis
Legionella pneumophila

Las bacterias eluden la acción del complemento previniendo el acceso de los componentes a la membrana, enmascarándose y por inhibición de la activación de la cascada. El grueso peptidoglucano de las bacterias grampositivas y el antígeno O de gran longitud del LPS de la mayoría de las bacterias gramnegativas (no en especies de *Neisseria*) previenen que el complemento acceda a la membrana bacteriana y la protegen del daño. Al degradar el componente C5a del complemento, *S. pyogenes* puede limitar la quimiotaxis de los leucocitos al foco de infección.

Los fagocitos (neutrófilos, macrófagos) representan la defensa antibacteriana más importante, si bien un gran número de bacterias puede burlar la fagocitosis a través de diversos mecanismos o mediante la destrucción del fagocito. Pueden producir enzimas capaces de lisar las células fagocíticas (p. ej., la estreptolisina producida por *S. pyogenes* o la α-toxina fabricada por *C. perfringens*), inhiben la captación por fagocitosis (p. ej., como consecuencia de la presencia de la **cápsula** y de la **proteína M** producidas por *S. pyogenes*) o bien inhibir la destrucción intracelular. Los mecanismos bacterianos de protección contra la destrucción intracelular incluyen la inhibición de la fusión del fagolisosoma, evitando así el contacto con sus contenidos bactericidas (especies de *Mycobacterium*); la presencia de una cápsula protectora o de una pared celular cérea rica en lípidos (micobacterias y nocardias), la producción de catalasa, como los estafilococos, para degradar el peróxido de hidrógeno producido por el sistema de la mieloperoxidasa, o de otros medios para resistir las enzimas o las sustancias lisosómicas bactericidas. *Listeria monocytogenes* lisa el fagosoma con una toxina y entra en el citoplasma de la célula antes de exponerse a las enzimas lisosomales (fig. 14.6 y tabla 14.4). Muchas de las bacterias que son fagocitadas pero sobreviven a la fagocitosis pueden utilizar la célula como un lugar para proliferar y evitar las respuestas inmunitarias, así como un medio para diseminarse por todo el organismo.

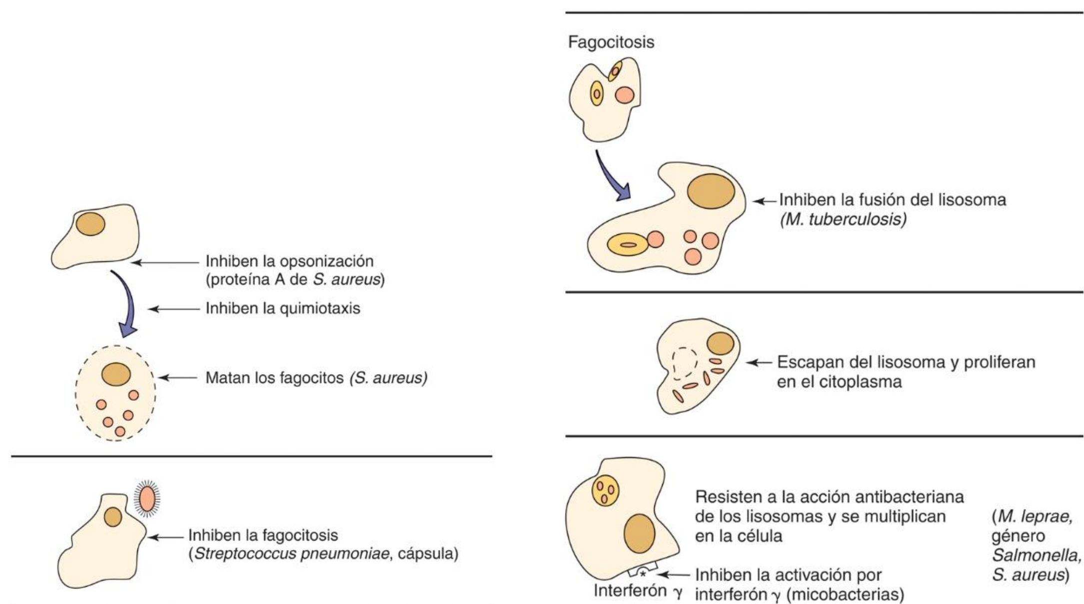


FIG. 14.6 Mecanismos bacterianos para escapar al ataque fagocítico. Se exponen ejemplos seleccionados de bacterias que usan los mecanismos antifagocíticos indicados. *M. leprae, Mycobacterium leprae; M. tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis; S. aureus, Staphylococcus aureus.*

Tabla 14.4

Métodos para evitar la muerte por fagocitosis

Método	Ejemplo
Inhibición de la fusión del fagolisosoma	Género *Legionella, Mycobacterium tuberculosis,* género *Chlamydia*
Resistencia a las enzimas lisosomales	*Salmonella typhimurium,* género *Coxiella,* género *Ehrlichia, M. leprae,* género *Leishmania*
Adaptación a la replicación citoplasmática	*Listeria, Francisella,* género *Rickettsia*

S. aureus también puede eludir las defensas del huésped separando con una pared la zona de la infección. *S. aureus* puede producir coagulasa, una enzima que facilita la conversión de la fibrina en fibrinógeno para producir una barrera de tipo coágulo; esta característica distingue a *S. aureus* de *S. epidermidis*. *S. aureus* y *S. pyogenes*, mientras que otras bacterias son piógenas (formadoras de pus), y es la formación de pus con la muerte de los neutrófilos lo que limita el acceso de anticuerpos o de antibióticos a las bacterias. *M. tuberculosis* es capaz de sobrevivir en el huésped al promover la creación de un granuloma, en el que las bacterias viables pueden subsistir durante toda la vida del individuo infectado. Las bacterias pueden reanudar su proliferación cuando se produce cualquier alteración del estado inmunitario del huésped.

Resumen

Los factores de virulencia primarios de las bacterias son la cápsula, las adhesinas, las invasinas, las enzimas degradativas, las toxinas y los mecanismos para eludir la acción de las defensas del huésped. Las bacterias pueden poseer un único mecanismo de virulencia. Por ejemplo, *C. diphtheriae* dispone de un único mecanismo de virulencia basado en la toxina diftérica. Otras bacterias expresan diversos factores de virulencia. *S. aureus* es un ejemplo de este tipo de bacteria, ya que expresa adhesinas, enzimas degradativas, toxinas, catalasas y coagulasas, las cuales originan un abanico de estados patológicos. Además, diferentes cepas dentro de una especie bacteriana pueden expresar distintos mecanismos de virulencia. Por ejemplo, los síntomas y las secuelas de la gastroenteritis (diarrea) producida por *E. coli* pueden comprender desde la invasión y las heces sanguinolentas, la diarrea acuosa similar a la del cólera, hasta incluso una enfermedad hemorrágica grave, dependiendo de la cepa específica implicada en la infección.

Bibliografía

Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group a streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis..* 2003;3:191–200.

Bower S, Rosenthal KS. Bacterial cell walls: the armor, artillery and Achilles heel. *Infect Dis Clin Pract.* 2006;14:309–317.

Brodell LA, Rosenthal KS. Skin structure and function: the body's primary defense against infection. *Infect Dis Clin Pract.* 2008;16:113–117.

Chagnot C, Listrat A, Astruc T, et al. Bacterial adhesion to animal tissues: protein determinants for recognition of extracellular matrix components. *Cell Microbiol.* 2012;14:1687–1696.

Cohen J, Powderly WC. *Infectious Diseases*. Second ed. London: Mosby; 2004.

Desvaux M, Hebraud M, Henderson IR et al. *Type III secretion: what's in a name? Trends Microbiol.* 2006;14:157–160.

Finlay BB. Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1997;61:136–169.

Groisman EA, Ochman H. How Salmonella became a pathogen. *Trends Microbiol.* 1997;5:343–349.

Gupta P, Sarkar S, Das B, et al. Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol.* 2016;198:1: https://doi.org/10.1007/s00203-015-1148-6.

Kumar V, Abul K, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Ninth ed. Elsevier; 2015.

Lee CA. Pathogenicity islands and the evolution of bacterial pathogens. *Infect Agents Dis.* 1996;5(1–7.).

Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

McClane BA, Mietzner TA. Microbial Pathogenesis: A Principles-Oriented Approach. Fence Creek, Madison. *Conn.* 1999;.

Papageorgiou AC, Acharya KR. Microbial superantigens: from structure to function. *Trends Microbiol.* 2000;8:369–375.

Papenfort K, Bassler BL. Quorum sensing signal–response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:576–588.

Park D, Lara-Tejero M, Waxham MN, Li W, Hu B, Galán JE, Liu J. Visualization of the type III secretion mediated Salmonella–host cell interface using cryo-electron tomography. *eLife.* 2018;7:e39514: http://dx.doi.org/10.7554/eLife.39514. https://doi.org/10.7554/eLife.39514.012.

Reading N, Sperandio V. Quorum sensing: the many languages of bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006;254:1–11.

Ribet D, Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect.* 2015;17:173–183: https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.01.004.

Rosenthal KS. Are microbial symptoms "self-inflicted"? The consequences of immunopathology. *Infect Dis Clin Pract.* 2005;13:306–310.

Se pueden visualizar vídeos excelentes, elaborados por el Howard Hughes Medical Institute, sobre la acción de los dispositivos de secreción de tipo III de *E. coli* y *Salmonella* para promover la adherencia y el crecimiento intracelular en https://www.biointeractive.org/classroom-resources/how-pathogenic-e-coli-infection-begins y https://www.biointeractive.org/classroom-resources/how-salmonella-infection-begins. Puede verse un vídeo sobre los mecanismos de virulencia de *Salmonella* en www.youtube.com/watch?v=j5GvvQJVD_Y.

Preguntas

1. Enumere tres rutas mediante las que los patógenos exógenos pueden infectar a un individuo. Enumere cinco ejemplos de microorganismos que utilizan cada una de las rutas.
2. ¿Cómo son capaces los microorganismos de resistir la respuesta inmunitaria? Enumere al menos un ejemplo específico de cada mecanismo.
3. ¿Cuáles son los dos tipos generales de exotoxinas? Enumere ejemplos de cada tipo.
4. La mayoría de las vacunas antibacterianas desencadenan la formación de anticuerpos que previenen la infección, la diseminación o los factores de virulencia de una bacteria. Diseñe una vacuna para *S. aureus* que pudiera prevenir la infección y los factores de virulencia y que facilite la captación por parte de los fagocitos (opsonización).

15: Papel de las bacterias en la enfermedad

Este capítulo resume el material presentado en los capítulos 18 a 35, que se centran en los organismos individuales y en las enfermedades que causan. Creemos que se trata de un proceso importante para la comprensión del modo en que los organismos individuales producen enfermedad; sin embargo, cuando se desarrolla una infección en un paciente, el médico se plantea el diagnóstico valorando la presentación clínica y elaborando una lista de los microorganismos que mayor probabilidad tienen de provocar la enfermedad. La causa de algunas enfermedades puede ser atribuida a un único organismo (p. ej., tétanos: *Clostridium tetani*). Sin embargo, lo más común es que muchos organismos pueden producir un cuadro clínico similar (p. ej., sepsis, neumonía, gastroenteritis, meningitis). El tratamiento clínico de las infecciones se basa, por consiguiente, en la capacidad de desarrollar un diagnóstico diferencial exacto; es decir, es fundamental conocer qué organismos son los que se asocian más comúnmente con un proceso infeccioso particular.

El desarrollo de una infección depende de las complejas interacciones entre: 1) la susceptibilidad del huésped a la infección; 2) el potencial de virulencia del organismo, y 3) las posibles interacciones entre el huésped y el organismo. Es imposible resumir en un único capítulo las complejas interacciones que llevan al desarrollo de enfermedad en cada órgano o sistema, y pertenece al dominio de textos centrados en enfermedades infecciosas. Este capítulo, en cambio, está concebido para servir como visión de conjunto de las bacterias asociadas comúnmente con infecciones en localizaciones corporales específicas y con manifestaciones clínicas específicas (tablas 15.1 a 15.5). Dada la multitud de factores que influyen en la frecuencia relativa con la que los organismos específicos causan enfermedad (p. ej., edad, enfermedad de base, factores epidemiológicos, inmunidad del huésped), no se pretende definir aquí todos los factores que se asocian con una enfermedad causada por organismos específicos. Se aporta dicho material, en parte, en los capítulos que siguen y en textos sobre enfermedades infecciosas. Además, en este capítulo no se describe el papel de los hongos, los virus y los parásitos, pues serán estudiados en secciones posteriores de este libro.

Tabla 15.1

Visión de conjunto de patógenos bacterianos seleccionados

Organismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Tratamiento
COCOS GRAMPOSITIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS			
Enterococcus faecalis y *E. faecium*	Infecciones del tracto urinario, peritonitis, bacteriemia, endocarditis	Pacientes de edad avanzada y pacientes hospitalizados durante largos períodos de tiempo que hayan recibido antibióticos de amplio espectro	Penicilina/ampicilina o vancomicina; combinada con gentamicina en la endocarditis o infecciones graves; linezolid, daptomicina, tigeciclina
Staphylococcus aureus	Infecciones supurativas: impétigo, foliculitis, forúnculos, ántrax, heridas Infecciones diseminadas: bacteriemia, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis, artritis séptica Infecciones mediadas por toxinas: síndrome del *shock* tóxico, síndrome de la piel escaldada, intoxicación alimentaria	Coloniza la piel humana y las superficies mucosas; sobrevive en superficies ambientales; puede crecer a temperaturas extremas y en altas concentraciones de sal	Infecciones localizadas: trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina, clindamicina o linezolid Infecciones sistémicas: oxacilina (si sensible) o vancomicina; daptomicina, tigeciclina o linezolid
Staphylococcus, coagulasa- negativo	Infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, infecciones de catéteres y derivaciones, infecciones de prótesis	Coloniza la piel humana y las superficies mucosas; sobrevive en superficies ambientales; puede crecer a temperaturas extremas	Igual que con *S. aureus*
Streptococcus pyogenes (grupo A)	Infecciones supurativas: faringitis, escarlatina, sinusitis, infección de la piel y de partes blandas (impétigo, erisipelas, celulitis, fascitis necrosante), síndrome similar al *shock* tóxico; bacteriemia Infecciones no supurativas: fiebre reumática, glomerulonefritis	Diversas poblaciones	Penicilina V, amoxicilina; macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, vancomicina; desbridamiento quirúrgico en la fascitis necrosante

S. agalactiae (grupo B)	Enfermedad neonatal (comienzo temprano, comienzo tardío): bacteriemia, neumonía, meningitis; endometritis posparto, infección de heridas, infección de la piel y de partes blandas, infecciones del tracto urinario	Neonatos; mujeres embarazadas; pacientes con diabetes, cáncer o alcoholismo	Penicilina; cefalosporinas o vancomicina
Estreptococos viridans	Formación de abscesos; septicemia en pacientes neutropénicos; endocarditis subaguda; infecciones odontogénicas; caries dental	Pacientes con válvulas cardíacas anormales; pacientes neutropénicos	Penicilina; penicilina más aminoglucósidos; cefalosporina de amplio espectro, vancomicina
S. pneumoniae	Neumonía, sinusitis, otitis media, meningitis, bacteriemia, endocarditis, peritonitis bacteriana espontánea, artritis séptica	Diversas: neonatos, niños, adultos con enfermedades crónicas, ancianos	Penicilina; levofloxacino, cefalosporinas, clindamicina; cefalosporinas de amplio espectro, vancomicina
BACILOS GRAMPOSITIVOS AEROBIOS O ANAEROBIOS FACULTATIVOS			
Bacillus anthracis	Carbunco: cutáneo, gastrointestinal, por inhalación	Trabajadores con animales; accidentes microbiológicos; bioterrorismo	Carbunco cutáneo: amoxicilina Carbunco por inhalación: ciprofloxacino o doxiciclina más rifampicina, vancomicina, penicilina, imipenem, clindamicina o claritromicina
B. cereus	Intoxicación alimentaria; infecciones oculares; bacteriemia; neumonía	Alimentos contaminados; lesión ocular traumática con introducción de tierra contaminada; consumo de drogas por vía parenteral	Intoxicación alimentaria: tratamiento sintomático Otras infecciones: fluoroquinolonas o vancomicina, clindamicina, gentamicina
Corynebacterium diphtheriae	Difteria: respiratoria, cutánea	Diseminación por gotitas respiratorias a individuos no inmunizados	Penicilina o eritromicina para eliminar el organismo y terminar la producción de toxina; inmunizar con toxoide diftérico
C. jeikeium	Infecciones oportunistas; bacteriemia	Pacientes inmunodeprimidos en mayor riesgo	Vancomicina
C. urealyticum	Infecciones del tracto urinario, incluida la pielonefritis con cálculos; bacteriemia	Los factores de riesgo incluyen inmunosupresión, trastornos genitourinarios subyacentes, antecedentes de procedimientos urológicos, tratamiento antibiótico previo	Vancomicina
Erysipelothrix rhusiopathiae	Erisipeloide (lesión cutánea localizada); infección cutánea generalizada; septicemia	Enfermedad laboral de carniceros, elaboradores y envasadores de productos cárnicos, granjeros, trabajos relacionados con aves y pescado, y veterinarios	Infección localizada: penicilina, ciprofloxacino, clindamicina Infección diseminada: ceftriaxona, imipenem
Listeria monocytogenes	Enfermedad neonatal de comienzo temprano: granulomatosis infantiséptica Enfermedad neonatal de comienzo tardío: meningitis con septicemia; enfermedad seudogripal en adultos; bacteriemia o enfermedad diseminada en mujeres embarazadas o pacientes con defecto inmunitario celular; meningitis	Huéspedes inmunodeprimidos, personas de edad avanzada, neonatos, mujeres embarazadas; ingesta de alimento contaminado	Gentamicina más penicilina o ampicilina
BACTERIAS ÁCIDO-ALCOHOL RESISTENTES			
Complejo *Mycobacterium avium*	Enfermedad pulmonar localizada; enfermedad diseminada con afectación multiorgánica	Enfermedad localizada en pacientes con enfermedad pulmonar crónica; enfermedad diseminada en el sida y otros pacientes con inmunodepresión	Claritromicina o azitromicina combinada con rifabutina o etambutol

M. leprae	Lepra: desde la forma tuberculoide hasta la forma lepromatosa	El contacto íntimo con personas infectadas es la causa más probable de diseminación	Dapsona y rifampicina para la forma tuberculoide; se añade clofazimina para la forma lepromatosa
Complejo *M. tuberculosis*	Tuberculosis: enfermedad pulmonar, extrapulmonar	Todas las edades en individuos con infección por el VIH se hallan en gran riesgo de enfermedad activa	Tratamiento múltiple con INH, rifampicina, etambutol y pirazinamida, seguido de INH más rifampicina; cepas multirresistentes
Nocardia	Enfermedad broncopulmonar; absceso cerebral Infecciones cutáneas primarias o secundarias: micetoma, infecciones linfocutáneas, celulitis, absceso subcutáneo	Patógeno oportunista en pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar crónica o pacientes inmunodeprimidos con deficiencias de linfocitos T	Trimetoprima-sulfametoxazol en las infecciones cutáneas en pacientes inmunocompetentes; se añade amikacina, imipenem o cefalosporina de amplio espectro en la infección diseminada o la infección en el paciente inmunocomprometido
Rhodococcus equi	Enfermedad broncopulmonar; infecciones oportunistas en pacientes inmunocompetentes	Patógeno que se encuentra más comúnmente en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con sida, receptores de trasplantes)	Tratamiento de combinación con vancomicina, carbapenémicos, aminoglucósidos, ciprofloxacino, rifampicina
COCOS GRAMNEGATIVOS AEROBIOS			
Neisseria gonorrhoeae	Gonorrea, artritis séptica; enfermedad inflamatoria de la pelvis; perihepatitis; septicemia	Transmisión sexual, estado de portador asintomático	Ceftriaxona más azitromicina o doxiciclina
N. meningitidis	Meningitis, septicemia (meningococcemia); neumonía; artritis; uretritis	Estado de portador, transmisión por aerosoles, más común en niños y adultos jóvenes	Ceftriaxona o cefotaxima
BACILOS GRAMNEGATIVOS AEROBIOS Y ANAEROBIOS FACULTATIVOS			
Acinetobacter	Infecciones oportunistas: neumonía, septicemia, infecciones del tracto urinario, infecciones de heridas	Infecciones nosocomiales	Imipenem o ceftazidima combinada con aminoglucósidos en las infecciones graves; cada vez es más frecuente la multirresistencia
Aeromonas	Infecciones de heridas; gastroenteritis	Pacientes sanos e inmunodeprimidos	Ciprofloxacino; trimetoprima-sulfametoxazol, gentamicina o amikacina como tratamiento alternativo
Bartonella bacilliformis	Enfermedad de Carrión (fiebre de Oroya) + «verruga peruana»	Picadura de mosquito infectado	Cloranfenicol + penicilina
B. henselae	AB; endocarditis subaguda; EAG	Pacientes sanos (endocarditis, EAG) y pacientes inmunodeprimidos (AB)	Azitromicina; eritromicina o doxiciclina
B. quintana	FT; AB; endocarditis subaguda	Pacientes sanos (FT, endocarditis) o pacientes inmunodeprimidos (AB)	Azitromicina; eritromicina o doxiciclina
Bordetella pertussis, B. parapertussis	Tos ferina	Transmisión por aerosoles; enfermedades graves en lactantes, más leves en adultos	Tratamiento sintomático, eritromicina (u otro macrólido) para disminuir la infecciosidad; azitromicina para la profilaxis de contactos
Brucella	Brucelosis	Exposición a cabras, ovejas, ganado u otros animales infectados; bioterrorismo	Doxiciclina más rifampicina; trimetoprima-sulfametoxazol
Complejo *Burkholderia cepacia*	Infecciones pulmonares; infecciones oportunistas	Individuos comprometidos, especialmente los pacientes con fibrosis quística y enfermedad granulomatosa crónica	Trimetoprima-sulfametoxazol; piperacilina, ceftazidima o ciprofloxacino como tratamiento alternativo en caso de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol

B. pseudomallei	Melioidosis (enfermedad pulmonar asintomática a grave)	Patógeno oportunista	Trimetoprima-sulfametoxazol + ceftazidima
Campylobacter jejuni, C. coli, C. upsaliensis	Gastroenteritis	Infección zoonótica después de la ingesta de alimento, leche o agua contaminados	Autolimitada; las infecciones graves se tratan con azitromicina; se emplean las tetraciclinas o fluoroquinolonas como tratamiento alternativo
C. fetus	Septicemia; meningitis; gastroenteritis; aborto espontáneo	Infecta a las personas mayores, pacientes inmunodeprimidos	Aminoglucósidos, carbapenémicos, cloranfenicol
Cardiobacterium hominis	Endocarditis subaguda	Patógeno oportunista en pacientes con válvula cardíaca previamente lesionada	Penicilina o ampicilina
Eikenella corrodens	Endocarditis subaguda; infecciones de heridas	Heridas por mordedura humana; patógeno oportunista en pacientes con válvula cardíaca previamente lesionada	Penicilina, cefalosporinas, tetraciclina o fluoroquinolonas
Escherichia coli: enteropatógena (ECEP)	Diarrea acuosa y vómitos	Lactantes en países en desarrollo	Desconocido
E. coli: enterohemorrágica (ECEH)	Diarrea acuosa; colitis hemorrágica; síndrome hemolítico urémico	Brotes transmitidos por alimentos, por agua en países desarrollados	Antibióticos contraindicados
E. coli: enterotoxigénica (ECET)	Diarrea acuosa	Diarrea infantil en países en desarrollo; diarrea del viajero	El ciprofloxacino acorta la evolución (alto nivel de resistencia)
E. coli: enteroagregante (ECEA)	Diarrea con moco	Diarrea infantil	Se utilizan las fluoroquinolonas en pacientes con sida
E. coli: enteroinvasiva (ECEI)	Diarrea acuosa; colitis hemorrágica	Diarrea infantil en países en desarrollo	Los antibióticos reducen la duración de la enfermedad y la infecciosidad
E. coli: uropatógena	Cistitis; pielonefritis	Mujeres sexualmente activas	Trimetoprima-sulfametoxazol, fluoroquinolonas
E. coli: asociada a meningitis	Meningitis aguda	Neonatos	Cefalosporinas de espectro extendido
Francisella tularensis	Tularemia: ulceroglandular, oculoglandular, neumónica	Picaduras de garrapatas; exposición a conejos infectados; bioterrorismo	Doxiciclina o ciprofloxacino en las infecciones leves; se añade gentamicina en las infecciones graves
Haemophilus influenzae	Cepas de tipo b encapsuladas: meningitis, septicemia, celulitis, epiglotitis Cepas no encapsuladas: otitis media, sinusitis, bronquitis, neumonía	Transmisión por aerosoles en niños de corta edad no inmunizados; diseminación a partir del tracto respiratorio superior en personas mayores con enfermedad respiratoria crónica	Cefalosporina de amplio espectro, azitromicina o fluoroquinolona; muchas cepas son resistentes a ampicilina
Helicobacter pylori	Gastritis, úlceras péptica y duodenal; adenocarcinoma gástrico	Infecciones particularmente comunes en personas de clase socioeconómica baja o en países en desarrollo	Tratamiento multifarmacológico: omeprazol + amoxicilina + claritromicina
Kingella kingae	Endocarditis subaguda	Patógeno oportunista en pacientes con válvula cardíaca previamente lesionada	β-lactámico con inhibidor de β-lactamasa, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclina, fluoroquinolona
Klebsiella pneumoniae	Neumonía; infecciones del tracto urinario	Infección nosocomial; alcoholismo	Cefalosporinas, carbapenémicos, fluoroquinolonas; las cepas multirresistentes son cada vez más frecuentes

Legionella pneumophila	Enfermedad de los legionarios (neumonía); fiebre de Pontiac (enfermedad seudogripal)	Transmitida por agua; personas de edad avanzada y pacientes inmunodeprimidos	Macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina); fluoroquinolonas como tratamiento alternativo
Moraxella catarrhalis	Bronconeumonía; infecciones óticas u oculares	Niños; pacientes con sistema pulmonar comprometido	Cefalosporinas; amoxicilina/ácido clavulánico
Proteus mirabilis	Infecciones del tracto urinario, infecciones de heridas	Anomalía estructural en el tracto urinario	Amoxicilina; trimetoprima-sulfametoxazol; cefalosporinas; fluoroquinolonas
Pseudomonas aeruginosa	Pulmonar; infección primaria de piel y de partes blandas: heridas por quemaduras, foliculitis, osteocondritis; infecciones del tracto urinario; infecciones óticas u oculares; bacteriemia; endocarditis	Infecciones nosocomiales	Se suele requerir un tratamiento combinado (p. ej., aminoglucósido con cefalosporinas de espectro extendido, piperacilina-tazobactam o carbapenem); las cepas multirresistentes son cada vez más frecuentes
Salmonella enterica	Diarrea; fiebre entérica (serovar Typhi)	Alimentos contaminados; pacientes inmunodeprimidos en gran riesgo de bacteriemia	Puede prolongar el estado de portador en el tratamiento de la diarrea simple; fluoroquinolonas en la fiebre entérica
Serratia, Enterobacter	Neumonía; infecciones del tracto urinario; infecciones de heridas	Infecciones nosocomiales	Carbapenémicos; piperacilina-tazobactam
Shigella	Disentería bacilar	Alimento o agua contaminados; diseminación de persona a persona	Ampicilina; trimetoprima-sulfametoxazol; fluoroquinolonas
Stenotrophomonas maltophilia	Amplia variedad de infecciones locales y sistémicas	Infecciones nosocomiales	Trimetoprima-sulfametoxazol; doxiciclina o ceftazidima como alternativa
Vibrio cholerae	Diarrea acuosa grave; septicemia	Niños y adultos en países en desarrollo	Rehidratación; azitromicina; doxiciclina o ciprofloxacino como alternativa
V. parahaemolyticus	Diarrea acuosa; infección de heridas	Brotes transmitidos por mariscos	Rehidratación para la diarrea; doxiciclina + ceftriaxona para la infección de heridas
V. vulnificus	Infecciones de heridas; septicemia primaria	Individuos comprometidos con enfermedades hepáticas o crónicas preexistentes	Minociclina o doxiciclina + ceftriaxona o cefotaxima
ANAEROBIOS			
Actinomyces	Actinomicosis: cervicofacial, torácica, abdominal, pélvica, sistema nervioso central	Coloniza las superficies mucosas humanas (orofaringe, intestino, vagina)	Desbridamiento quirúrgico; penicilina; carbapenémicos, macrólidos o clindamicina como fármacos alternativos
Bacteroides fragilis	Infecciones polimicrobianas del abdomen, del tracto genital femenino, cutáneas y de partes blandas	Habitante normal del tracto gastrointestinal	Metronidazol; carbapenémicos; piperacilina/tazobactam
Clostridium botulinum	Botulismo: transmitida por alimentos, lactantes, herida	Se encuentra en el ambiente (p. ej., suelo, agua, aguas residuales) y el tracto gastrointestinal de animales y humanos	Apoyo respiratorio + metronidazol o penicilina + antitoxina botulínica trivalente
C. difficile	Diarrea asociada a antibióticos; colitis seudomembranosa	Coloniza el tracto gastrointestinal humano y el tracto genital femenino; contamina el ambiente hospitalario; empleo previo de antibiótico	Suspender los antibióticos implicados; metronidazol o vancomicina
C. perfringens	Infecciones de partes blandas: celulitis, miositis, mionecrosis; intoxicación alimentaria; enteritis necrosante; septicemia	Se encuentra en el ambiente (p. ej., suelo, agua, aguas residuales) y el tracto gastrointestinal de animales y humanos	Desbridamiento quirúrgico + penicilina

C. tetani	Tétanos: generalizado, localizado, neonatal	Se encuentra en el ambiente (p. ej., suelo agua, aguas residuales) y el tracto gastrointestinal de animales y humanos	Desbridamiento de la herida + penicilina o metronidazol + vacunación con toxoide tetánico + inmunización pasiva
Propionibacterium acnes	Acné; infecciones oportunistas (p. ej., de catéteres, derivaciones y otros dispositivos de prótesis)	Coloniza la piel y las superficies mucosas humanas	El acné se trata con peróxido de benzoílo + clindamicina o eritromicina
ANAPLASMA, EHRLICHIA RICKETTSIA, COXIELLA, CHLAMYDIA			
Anaplasma phagocytophilum	Anaplasmosis (ehrlichiosis granulocítica)	Transmisión por picadura de garrapata *(Ixodes)*	Doxiciclina; rifampicina como tratamiento alternativo
Chlamydia trachomatis	Tracoma; conjuntivitis neonatal y neumonía; uretritis; cervicitis; proctitis; salpingitis; linfogranuloma venéreo	Tracoma en países en desarrollo; exposición a secreciones infectadas durante el nacimiento o el contacto sexual	Doxiciclina, eritromicina o azitromicina; fluoroquinolonas
C. pneumoniae	Neumonía; enfermedad cardiovascular (?)	Niños, adultos jóvenes	Macrólidos; doxiciclina, levofloxacino
C. psittaci	Neumonía	Exposición a aves y sus secreciones	Doxiciclina o macrólidos
Coxiella burnetii	Fiebre Q: aguda (fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, hepatitis granulomatosa) o crónica (endocarditis, disfunción hepática)	Personas expuestas a ganado infectado; adquirida principalmente por inhalación; relativamente infrecuente en Estados Unidos	Enfermedad aguda: doxiciclina Enfermedad crónica: doxiciclina + hidroxicloroquina; se emplean las fluoroquinolonas como alternativa a la doxiciclina
Ehrlichia chaffeensis	Ehrlichiosis monocítica	Transmisión por picadura de garrapata *(Amblyomma)*	Doxiciclina; se emplea la rifampicina como tratamiento alternativo
Mycoplasma genitalium	Uretritis, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria	Transmisión durante las relaciones sexuales	Azitromicina, fluoroquinolonas
M. pneumoniae	Traqueobronquitis; faringitis; neumonía atípica	La enfermedad sintomática es más común en niños que en adultos; enfermedad grave en pacientes con hipogammaglobulinemia	Eritromicina, doxiciclina, fluoroquinolonas
Rickettsia rickettsii	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	Muy prevalente en excursionistas y otros individuos que pasan mucho tiempo al aire libre; transmisión por picadura de garrapata (*Dermacentor* en Estados Unidos)	Doxiciclina; empleo de fluoroquinolonas como tratamiento alternativo
ESPIROQUETAS			
Borrelia burgdorferi, B. garinii, B. afzelii	Enfermedad de Lyme: eritema migratorio; anomalías cardíacas, neurológicas o reumatológicas	Transmisión por garrapatas *(Ixodes)*	Inicial: amoxicilina, doxiciclina, cefuroxima; tardío: ceftriaxona, cefotaxima o penicilina G
B. recurrentis	Fiebre recurrente epidémica	Transmisión por piojo humano; no hay huésped animal	Tetraciclinas; penicilinas
Especies de *Borrelia*	Fiebre recurrente endémica	Transmisión por picadura de garrapata *(Ornithodoros);* reservorio en roedores y pequeños mamíferos	Tetraciclinas; penicilinas
Leptospira interrogans	Leptospirosis: de enfermedad seudogripal leve a enfermedad multiorgánica grave (enfermedad de Weil)	Transmisión por exposición a orina o tejidos infectados de roedores, perros, animales de granja, animales silvestres	Penicilina; doxiciclina
Treponema pallidum	Sífilis: primaria, secundaria, terciaria, congénita	Transmisión congénita o por contacto sexual	Penicilinas; doxiciclina o azitromicina como tratamiento alternativo

AB, angiomatosis bacilar; *EAG*, enfermedad por arañazo de gato; *FT*, fiebre de las trincheras; *INH*, isoniazida; *sida*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 15.2

Resumen de las bacterias asociadas con enfermedades humanas

Sistema afectado	Patógenos
INFECCIONES RESPIRATORIAS SUPERIORES	
Faringitis	***Streptococcus pyogenes,*** *Streptococcus* grupo C, *Arcanobacterium haemolyticum, Chlamydia pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphtheriae, C. ulcerans, Mycoplasma pneumoniae, Francisella tularensis*
Sinusitis	***Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,*** **mezcla de anaerobios y aerobios,** *Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus* grupo A, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos
Epiglotitis	*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*
INFECCIONES ÓTICAS	
Otitis externa	***Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,*** *Streptococcus* grupo A
Otitis media	***Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,*** *Staphylococcus aureus, Streptococcus* grupo A, mezcla de anaerobios y aerobios
INFECCIONES OCULARES	
Conjuntivitis	***Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus aegyptius,*** *Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa, Francisella tularensis, Chlamydia trachomatis*
Queratitis	***Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa,*** *Streptococcus* grupo A, *Proteus mirabilis* y otras enterobacterias, especies de *Bacillus, Neisseria gonorrhoeae*
Endoftalmitis	***Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa,*** *Staphylococcus* coagulasa-negativos, especies de *Propionibacterium*, especies de *Corynebacterium*
INFECCIONES PLEUROPULMONARES Y BRONQUIALES	
Bronquitis	***Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae,*** *Bordetella pertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*
Empiema	***Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* grupo A,** *Bacteroides fragilis, Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias, especies de *Actinomyces*, especies de *Nocardia, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies
Neumonía	***Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae,*** **otras enterobacterias,** *Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci, Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Burkholderia*, especies de *Legionella, Francisella tularensis, Bacteroides fragilis*, especies de *Nocardia, Rhodococcus equi, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies, *Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii* y otras muchas bacterias
INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO	
Cistitis y pielonefritis	***Escherichia coli, Proteus mirabilis,*** **otras enterobacterias,** *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus, S. aureus, S. epidermidis, Streptococcus* grupo B, especies de *Enterococcus, Aerococcus urinae, Mycobacterium tuberculosis*
Cálculos renales	***Proteus mirabilis,*** *Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae, Corynebacterium urealyticum, Staphylococcus saprophyticus, Ureaplasma urealyticum*
Absceso renal	***Staphylococcus aureus,*** mezcla de anaerobios y aerobios, *Mycobacterium tuberculosis*

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO	
Cistitis y pielonefritis	***Escherichia coli, Proteus mirabilis,*** **otras enterobacterias,** *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus, S. aureus, S. epidermidis, Streptococcus* grupo B, especies de *Enterococcus, Aerococcus urinae, Mycobacterium tuberculosis*
Cálculos renales	***Proteus mirabilis,*** *Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae, Corynebacterium urealyticum, Staphylococcus saprophyticus, Ureaplasma urealyticum*
Absceso renal	***Staphylococcus aureus,*** mezcla de anaerobios y aerobios, *Mycobacterium tuberculosis*

Prostatitis	***Escherichia coli,*** *Klebsiella pneumoniae*, otras enterobacterias, especies de *Enterococcus, Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies

INFECCIONES INTRAABDOMINALES	
Peritonitis	***Escherichia coli, Bacteroides fragilis*** y otras especies, **especies de *Enterococcus*,** *Klebsiella pneumoniae*, otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*, especies de *Fusobacterium*, especies de *Clostridium*, especies de *Peptostreptococcus, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis*
Peritonitis asociada con la diálisis	***Staphylococcus* coagulasa-negativos,** *Staphylococcus aureus*, especies de *Streptococcus*, especies de *Corynebacterium*, especies de *Propionibacterium, Escherichia coli* y otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Acinetobacter*

INFECCIONES CARDIOVASCULARES	
Endocarditis	***Streptococcus* viridans, *Staphylococcus* coagulasa-negativos,** *Staphylococcus aureus*, especies de *Aggregatibacter, Cardiobacter hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae, Streptococcus pneumoniae*, especies de *Abiotrophia, Rothia mucilaginosa*, especies de *Enterococcus*, especies de *Bartonella, Coxiella burnetii*, especies de *Brucella, Erysipelothrix rhusiopathiae*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Corynebacterium*, especies de *Propionibacterium*
Miocarditis	***Staphylococcus aureus,*** *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium perfringens, Streptococcus* grupo A, *Borrelia burgdorferi, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, C. pneumoniae, C. psittaci, Rickettsia rickettsii, Orientia tsutsugamushi*
Pericarditis	***Staphylococcus aureus,*** *Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, M. tuberculosis* y otras especies

SEPSIS	
Sepsis general	***Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Escherichia coli,* especies de *Klebsiella,*** especies de *Enterobacter, Proteus mirabilis*, otras enterobacterias, *Streptococcus pneumoniae* y otras especies, especies de *Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa*, otras muchas bacterias
Sepsis asociada con la transfusión	***Staphylococcus* coagulasa-negativos,** *Staphylococcus aureus, Yersinia enterocolitica*, grupo de *Pseudomonas fluorescens*, especies de *Salmonella*, otras enterobacterias, *Campylobacter jejuni* y otras especies, *Bacillus cereus* y otras especies
Tromboflebitis séptica	***0Staphylococcus aureus, Bacteroides fragilis,*** especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Fusobacterium, Campylobacter fetus*

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Meningitis	***Streptococcus* grupo B, *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Escherichia coli,*** otras enterobacterias, *Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, especies de *Propionibacterium*, especies de *Nocardia, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies, *Borrelia burgdorferi*, especies de *Leptospira, Treponema pallidum*, especies de *Brucella*
Encefalitis	*Listeria monocytogenes, Treponema pallidum*, especies de *Leptospira*, especies de *Actinomyces*, especies de *Nocardia*, especies de *Borrelia, Rickettsia rickettsii, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies
Absceso cerebral	***Staphylococcus aureus,* especies de *Fusobacterium,* especies de *Peptostreptococcus,* otros cocos anaerobios,** enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus* viridans, especies de *Bacteroides*, especies de *Prevotella*, especies de *Porphyromonas*, especies de *Actinomyces, Clostridium perfringens, Listeria monocytogenes*, especies de *Nocardia, Rhodococcus equi, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies
Empiema subdural	***Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae,*** *Streptococcus* grupo B, *Neisseria meningitidis*, mezcla de anaerobios y aerobios

INFECCIONES DE LA PIEL Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS	
Impétigo	***Streptococcus* grupo A, *Staphylococcus aureus***
Foliculitis	***Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa***
Forúnculos y ántrax	***Staphylococcus aureus***
Paroniquia	***Staphylococcus aureus,*** *Streptococcus* grupo A, *Pseudomonas aeruginosa*
Erisipelas	***Streptococcus* grupo A**
Celulitis	***Streptococcus* grupo A, *Staphylococcus aureus,*** *Haemophilus influenzae*, otras muchas bacterias
Celulitis necrosante y fascitis necrosante	***Streptococcus* grupo A, *Clostridium perfringens*** y otras especies, *Bacteroides fragilis*, otros anaerobios, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*

Angiomatosis bacilar	***Bartonella henselae, Bartonella quintana***
Infecciones de quemaduras	***Pseudomonas aeruginosa,*** especies de *Enterobacter, Enterococcus, Staphylococcus aureus, Streptococcus* grupo A, otras muchas bacterias
Heridas de mordeduras	***Eikenella corrodens, Pasteurella multocida,*** *P. canis, Capnocytophaga canis, Staphylococcus aureus, Streptococcus* grupo A, mezcla de anaerobios y aerobios, muchos bacilos gramnegativos
Heridas quirúrgicas	***Staphylococcus aureus,*** *Staphylococcus* coagulasa-negativos, estreptococos grupos A y B, *Clostridium perfringens,* especies de *Corynebacterium,* otras muchas bacterias
Heridas traumáticas	**Especies de *Bacillus, Staphylococcus aureus,*** *Streptococcus* grupo A, muchos bacilos gramnegativos, micobacterias de crecimiento rápido
INFECCIONES GASTROINTESTINALES	
Diarrea asociada a antibióticos	***Clostridium difficile,*** *Staphylococcus aureus*
Gastritis	***Helicobacter pylori***
Gastroenteritis	**Especies de *Salmonella,* especies de *Shigella, Campylobacter jejuni* y otras especies, *Escherichia coli* (ECTS, ECEI, ECET, ECEP, ECEA), *Vibrio cholerae, V. parahaemolyticus, Bacillus cereus,*** *Yersinia enterocolitica, Edwardsiella tarda, Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Aeromonas, Plesiomonas shigelloides, Bacteroides fragilis, Clostridium botulinum, C. perfringens*
Intoxicación alimentaria	***Staphylococcus aureus, Bacillus cereus,*** *Clostridium botulinum, C. perfringens*
Proctitis	***Neisseria gonorrhoeae,*** *Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum*
INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES	
Osteomielitis	***Staphylococcus aureus,*** especies de *Salmonella, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies, *Streptococcus* β-hemolítico, *Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli* y otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa,* muchas bacterias menos comunes
Artritis	***Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae,*** *Streptococcus pneumoniae,* especies de *Salmonella, Pasteurella multocida,* especies de *Mycobacterium*
Infecciones asociadas con prótesis	***Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos,** *Streptococcus* grupo A, *Streptococcus* viridans, especies de *Corynebacterium,* especies de *Propionibacterium,* especies de *Peptostreptococcus,* otros cocos anaerobios
INFECCIONES GENITALES	
Úlceras genitales	***Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi,*** *Chlamydia trachomatis, Francisella tularensis, Klebsiella granulomatis, Mycobacterium tuberculosis*
Uretritis	***Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium,*** *Ureaplasma urealyticum*
Vaginitis	***Mycoplasma hominis,* especies de *Mobiluncus* y otras especies de anaerobios,** *Gardnerella vaginalis*
Cervicitis	***Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium,*** *N. meningitidis, Streptococcus* grupo B, *Mycobacterium tuberculosis,* especies de *Actinomyces*
INFECCIONES GRANULOMATOSAS	
General	***Mycobacterium tuberculosis* y otras especies, especies de *Nocardia, Treponema pallidum,*** especies de *Brucella, Francisella tularensis, Listeria monocytogenes, Burkholderia pseudomallei,* especies de *Actinomyces, Bartonella henselae, Tropheryma whipplei, Chlamydia trachomatis, Coxiella burnetii*

Nota: los organismos en **negrita** son los patógenos más frecuentes.

ECEA, E. coli enteroagregante; *ECEI, E. coli* enteroinvasiva; *ECEP, E. coli* enteropatógena; *ECET, E. coli* enterotoxigénica; *ECTS, E. coli* productora de toxina Shiga (enterohemorrágica).

Tabla 15.3

Bacterias seleccionadas asociadas con enfermedades transmitidas por alimentos

Organismo	Alimento implicado
Especies de *Aeromonas*	Carnes, productos cárnicos, productos lácteos
Bacillus cereus	Arroz frito, carnes, verduras
Especies de *Brucella*	Productos lácteos no pasteurizados, carne
Especies de *Campylobacter*	Aves de corral, productos lácteos no pasteurizados
Clostridium botulinum	Verduras, frutas, pescados, miel
C. perfringens	Ternera, aves de corral, cerdo, jugo de carne asada
Escherichia coli	Ternera, leche no pasteurizada, frutas y zumos, verduras, lechuga
Francisella tularensis	Carne de conejo
Listeria monocytogenes	Productos lácteos no pasteurizados, ensalada de repollo, aves de corral, embutidos
Plesiomonas shigelloides	Mariscos
Especies de *Salmonella*	Aves de corral, productos lácteos no pasteurizados
Especies de *Shigella*	Huevos, lechuga
Staphylococcus aureus	Jamón, aves de corral, platos con huevos, masa
Streptococcus, grupo A	Platos con huevos
Especies de *Vibrio*	Mariscos
Yersinia enterocolitica	Productos lácteos no pasteurizados, cerdo

Nota: los organismos en **negrita** son los patógenos transmitidos por alimentos más frecuentes.

Tabla 15.4

Bacterias seleccionadas asociadas con enfermedades transmitidas por el agua

Organismo	Enfermedad
Especies de *Aeromonas*	Gastroenteritis, infecciones de heridas, septicemia
Especies de *Campylobacter*	Gastroenteritis
Escherichia coli	Gastroenteritis
Francisella tularensis	Tularemia
Especies de *Legionella*	Enfermedad respiratoria
Especies de *Leptospira*	Enfermedad sistémica
Mycobacterium marinum	Infección cutánea
Plesiomonas shigelloides	Gastroenteritis
Especies de *Pseudomonas*	Dermatitis
Especies de *Salmonella*	Gastroenteritis
Especies de *Shigella*	Gastroenteritis
Especies de *Vibrio*	Gastroenteritis, infección de heridas, septicemia
Yersinia enterocolitica	Gastroenteritis

Nota: los organismos en **negrita** son los patógenos transmitidos por el agua más frecuentes.

Tabla 15.5

Enfermedad asociada con artrópodos

Artrópodo	Organismo	Enfermedad
Garrapata	*Anaplasma phagocytophilum*	Anaplasmosis humana (antiguamente denominada ehrlichiosis granulocítica humana)
	Borrelia afzelii	Enfermedad de Lyme
	B. burgdorferi	Enfermedad de Lyme
	B. garinii	Enfermedad de Lyme
	Borrelia, otras especies	Fiebre recurrente endémica
	Coxiella burnetii	Fiebre Q
	Ehrlichia chaffeensis	Ehrlichiosis monocítica humana
	E. ewingii	Ehrlichiosis granulocítica canina (humana)
	Francisella tularensis	Tularemia
	Rickettsia rickettsii	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
Pulga	*R. prowazekii*	Tifus esporádico
	R. typhi	Tifus murino
	Yersinia pestis	Peste
Piojos	*Bartonella quintana*	Fiebre de las trincheras
	Borrelia recurrentis	Fiebre recurrente epidémica
	R. prowazekii	Tifus epidémico
Ácaro	*Orientia tsutsugamushi*	Tifus de los matorrales
	Rickettsia akari	Rickettsiosis exantemática
Mosquito	*Bartonella bacilliformis*	Bartonelosis (enfermedad de Carrión)

Las tablas 15.1 y 15.2 ilustran la complejidad que supone resumir el papel de las bacterias en las enfermedades infecciosas. En pocas palabras, la tabla 15.1 es una lista de las bacterias y las enfermedades que causan, mientras que la tabla 15.2 es una lista de enfermedades y de las bacterias asociadas a enfermedades. Desafortunadamente, ninguna de estas listas está completa; hay más enfermedades asociadas con muchas de las bacterias, y la lista de bacterias responsables de la mayoría de las enfermedades es incompleta. Estas dos tablas representan enfoques diferentes para comprender el papel de las bacterias en las enfermedades infecciosas. El enfoque global adoptado en este libro consiste en estudiar los microorganismos, aprendiendo su biología en el contexto de su capacidad para causar enfermedad. Hemos adoptado este enfoque tradicional porque creemos que proporciona la base para que el estudiante comprenda el proceso patológico. Sin embargo, reconocemos que el paciente acude con un síndrome patológico y que el estudiante debe recordar los organismos que pueden ser responsables. Por esta razón presentamos la tabla 15.2. En este libro, empleamos un capítulo resumen de los patógenos y las enfermedades para introducir cada clase principal de microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos). En la práctica clínica, una enfermedad particular puede estar causada por distintas clases de microorganismos; por tanto, el estudiante debería plantearse utilizar esos cuatro capítulos para apreciar la complejidad de realizar un diagnóstico diferencial. Esperamos que al presentar este capítulo como introducción aportemos a los estudiantes un marco útil para catalogar la variedad de organismos responsables de enfermedades similares.

Bibliografía

Borriello P, Murray P, Funke G. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections: Bacteriology*. Tenth ed. London: Hodder; 2005.

Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. Twentieth ed. New York: McGraw-Hill; 2018.

Jorgensen J, Pfaller M. *Manual of Clinical Microbiology*. Twelfth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2019.

Bennett JE, Dolin R, Blazer M. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ninth ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2019.

Miller JM, Binnicker M, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for the diagnosis of infectious diseases: 2018 update by IDSA and ASM. *Clin Infect Dis*. 2018;67:e1–e94.

Murray P, Shea Y. *Pocket Guide to Clinical Microbiology*. Third ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2004.

16: Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades bacterianas

El diagnóstico de laboratorio de las enfermedades bacterianas requiere la recogida de una muestra apropiada, que sea remitida con rapidez al laboratorio en un medio de transporte adecuado y que sea procesada de modo que aumente al máximo la detección de los patógenos más probables. La recogida de la muestra apropiada y su rápida remisión al laboratorio clínico son responsabilidad principalmente del médico del paciente, mientras que el microbiólogo clínico selecciona los sistemas de transporte adecuados y el método de detección (p. ej., microscopia, cultivo, detección de antígenos o de anticuerpos, pruebas de ácidos nucleicos). Estas responsabilidades no son mutuamente excluyentes. El microbiólogo ha de estar preparado para alertar al médico sobre el tipo de muestras que se deben recoger en caso de sospecha de un diagnóstico concreto, y el médico debe proporcionar al microbiólogo la información relacionada con el diagnóstico clínico de modo que se seleccionen las pruebas apropiadas. Este capítulo proporciona una visión de conjunto de la recogida de muestras y de su transporte, así como de los métodos utilizados en el laboratorio de microbiología para la detección e identificación de las bacterias. Dado que queda fuera del ámbito de este capítulo cubrir el tema de modo exhaustivo, remitimos al estudiante al apartado «Bibliografía» y a los capítulos concretos que siguen para obtener una información más detallada.

Recogida, transporte y procesamiento de las muestras

En el texto que sigue y en la tabla 16.1 se resumen las pautas para una recogida y un transporte apropiados de las muestras.

Tabla 16.1

Recogida de muestras bacteriológicas en relación con patógenos bacterianos

Muestra	Sistema de transporte	Volumen de la muestra	Otras consideraciones
Sangre: cultivo bacteriano de rutina	Frasco de hemocultivo con medio nutriente	Adultos: 20 ml/cultivo Niños: 5-10 ml/cultivo Neonatos: 1 ml/cultivo	Se debe desinfectar la piel con alcohol al 70% seguido de clorhexidina al 0,5-2%; 2-3 cultivos recogidos por cada episodio séptico; la sangre se divide por igual en dos frascos de medio nutriente
Sangre: bacterias intracelulares (p. ej., *Brucella*, *Francisella*, género *Neisseria*)	Igual que en los hemocultivos de rutina; sistema de lisis-centrifugación	Igual que en los hemocultivos de rutina	Las consideraciones son las mismas que las referidas a los hemocultivos de rutina; la liberación de bacterias intracelulares puede mejorar la recuperación del microorganismo; el género *Neisseria* es inhibido por algunos anticoagulantes (sodio polianetolsulfonato)
Sangre: género *Leptospira*	Tubo estéril heparinizado	1-5 ml	La muestra es útil solo durante la primera semana de enfermedad; después se debe cultivar orina
Líquido cefalorraquídeo	Tubo estéril con tapón de rosca	Cultivo bacteriano: 1-5 ml Cultivo micobacteriano: un volumen tan grande como sea posible	La muestra debe recogerse asépticamente y remitirse inmediatamente al laboratorio; no debe quedar expuesta al calor ni refrigerarse
Otros líquidos normalmente estériles (p. ej., abdominal, torácico, sinovial, pericárdico)	Volumen pequeño: tubo estéril con tapón de rosca Volumen grande: frasco de hemocultivo con medio nutriente	Volumen tan grande como sea posible	Se recogen las muestras con aguja y jeringa; no se recomienda una torunda porque la cantidad de la muestra recogida es insuficiente; no debe inyectarse aire en el frasco de cultivo porque inhibe el crecimiento de los anaerobios
Catéter	Tubo estéril con tapón de rosca o copa de la muestra	N/A	Debe desinfectarse el sitio de entrada con alcohol; debe retirarse asépticamente el catéter cuando se reciba la muestra en el laboratorio; se hace rodar el catéter sobre la superficie de una placa de agar sangre y luego se desecha
Respiratorio: faringe	Torunda inmersa en medio de transporte	N/A	Se pasa la torunda por el área inflamada; se recoge exudado en caso de haber; debe evitarse el contacto con la saliva porque puede inhibir la recuperación de estreptococos del grupo A

Respiratorio: epiglotis	Extracción de sangre para cultivo	Igual que en el hemocultivo	Pasar la torunda por la epiglotis puede precipitar un cierre completo de las vías respiratorias; se deben obtener hemocultivos para un diagnóstico específico
Respiratorio: senos	Tubo o vial estéril anaeróbico	1-5 ml	Las muestran han de recogerse con aguja y jeringa; el cultivo de la nasofaringe o de la orofaringe carece de valor; se debe cultivar la muestra en busca de bacterias aerobias y anaerobias
Respiratorio: vías respiratorias inferiores	Frasco estéril con tapón de rosca; tubo o vial anaeróbico solo para muestras recogidas evitando la flora del tracto respiratorio superior	1-2 ml	Esputo expectorado: si es posible, el paciente se aclara la boca con agua antes de la recogida de la muestra; el paciente debe toser profundamente y expectorar las secreciones de las vías respiratorias inferiores directamente en un recipiente estéril; debe evitarse la contaminación con saliva del frasco Muestra por broncoscopia: los anestésicos pueden inhibir el crecimiento de las bacterias; por tanto, las muestran han de ser procesadas inmediatamente; si se utiliza un broncoscopio «protegido», se puede realizar cultivo para anaerobios. Aspirado pulmonar directo: se pueden procesar las muestras para bacterias aerobias y anaerobias
Oído	Jeringa con tapón sin aguja; tubo estéril con tapón de rosca	Cualquier volumen recogido	Se debe aspirar la muestra con aguja y jeringa; el cultivo del oído externo carece de valor pronóstico en relación con la otitis media
Ojo	Inocular placas en la cabecera del paciente (sellar y transportar al laboratorio inmediatamente)	Cualquier volumen recogido	En las infecciones de la superficie ocular se recogen las muestras con una torunda o por raspados corneales; en las infecciones profundas se lleva a cabo la aspiración de humor acuoso o humor vítreo; todas las muestran han de ser inoculadas en los medios apropiados cuando se obtienen; los retrasos dan lugar a una pérdida significativa de microorganismos
Exudados (trasudados, drenaje, úlceras)	Torunda inmersa en medio de transporte; aspirado en tubo estéril con tapón de rosca	Bacterias: 1-5 ml Micobacterias: 3-5 ml	Debe evitarse la contaminación con el material de la superficie; por lo general; las muestras no son adecuadas para el cultivo de anaerobios
Heridas (absceso, pus)	Aspirado en tubo estéril con tapón de rosca o tubo o vial estéril para anaerobios	1-5 ml de pus	Las muestras han de ser recogidas con aguja y jeringa estériles; se utiliza una legra para recoger la muestra en la base de una herida
Tejidos	Tubo estéril con tapón de rosca; tubo o vial estéril para anaerobios	Muestra representativa del centro y borde de la lesión	La muestra ha de ser colocada asépticamente en un recipiente estéril apropiado; ha de recogerse una cantidad de muestra suficiente para recuperar unas cifras escasas de microorganismos
Orina: chorro medio	Recipiente estéril para orina	Bacterias: 1 ml Micobacterias: ≥10 ml	Debe evitarse la contaminación de la muestra con bacterias de la uretra o de la vagina; se desecha la primera parte de la micción; los microorganismos pueden crecer rápidamente en la orina; por tanto, las muestras han de ser transportadas inmediatamente al laboratorio, mantenidas con conservante bacteriostático o refrigeradas
Orina: sondada	Recipiente estéril para orina	Bacterias: 1 ml Micobacterias: ≥10 ml	No se recomienda el sondaje para los cultivos de rutina (peligro de inducir una infección); la primera porción de la muestra recogida está contaminada con bacterias uretrales, por lo que ha de ser desechada (similar al chorro medio de la muestra miccionada); la muestra ha de ser transportada rápidamente al laboratorio
Orina: aspirado suprapúbico	Tubo o vial estéril para anaerobios	Bacterias: 1 ml Micobacterias: ≥10 ml	Se trata de una muestra obtenida con una técnica invasiva, por lo que se evitan las bacterias uretrales; es el único método válido disponible para recoger muestras para cultivo de anaerobios; también es de utilidad para la recogida de muestras de niños o de adultos que no puedan miccionar muestras no contaminadas

Genitales	Torundas especialmente diseñadas para sondas contra *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia*	N/A	Se debe obtener una muestra del área de inflamación o exudado; se debe cultivar el endocérvix (no la vagina) y la uretra para una detección óptima; para el diagnóstico de uretritis se puede usar una muestra de la primera orina
Heces	Recipiente estéril con tapón de rosca	N/A	Se requiere un transporte rápido al laboratorio para prevenir la producción de ácido (bactericida para algunos patógenos intestinales) por las bacterias fecales normales; es inadecuada para el cultivo de anaerobios; dado que se ha de inocular un gran número de medios diferentes, no debe emplearse una torunda para la recogida de la muestra

N/A, no aplicable.

Sangre

El hemocultivo es uno de los procedimientos más importantes que se llevan a cabo en el laboratorio de microbiología clínica. El éxito de esta prueba se relaciona directamente con los métodos utilizados para recoger la muestra de sangre. El factor más importante que determina el éxito del hemocultivo es el volumen de sangre procesada. Por ejemplo, un 40% más de los cultivos son positivos en relación con microorganismos si se cultivan 20 ml en vez de 10 ml de sangre, porque más de la mitad de todos los pacientes sépticos tienen menos de un microorganismo por mililitro de sangre. Se deben recoger aproximadamente 20 ml de sangre de un adulto por cada frasco de hemocultivo, y se han de recoger volúmenes proporcionalmente más pequeños de niños y de neonatos. Dado que muchos pacientes hospitalizados son susceptibles a infecciones por microorganismos que colonizan la piel, es importante realizar una desinfección cuidadosa de la piel del paciente.

La **bacteriemia** y la **fungemia** se definen como la presencia de bacterias y hongos, respectivamente, en la sangre, y estas infecciones reciben colectivamente la denominación de **septicemia.** Se ha demostrado en estudios clínicos que la septicemia puede ser continua o intermitente. La **septicemia continua** se produce principalmente en pacientes con infecciones intravasculares (p. ej., endocarditis, tromboflebitis séptica, infecciones asociadas con un catéter intravascular) o con una sepsis fulminante (p. ej., *shock* séptico). La **septicemia intermitente** se produce en pacientes con infecciones localizadas (p. ej., pulmones, tracto urinario, tejidos blandos). El término septicemia intermitente puede ser erróneo, porque es probable que el número de microorganismos en la sangre fluctúe en lugar de estar totalmente ausente. El momento de la recogida de la muestra de sangre no parece ser importante, aunque la recogida debería realizarse cuando el paciente no reciba antibióticos si es posible. Para tener un resultado óptimo, se recomienda la recogida de dos o tres muestras de sangre.

La mayoría de las muestras de sangre se inoculan directamente en frascos que contienen caldos nutrientes enriquecidos. Para asegurarse la máxima recuperación de microorganismos importantes, se debe inocular dos frascos de medios para cada cultivo (10 ml de sangre por frasco). Cuando se reciben en el laboratorio estos frascos inoculados, se incuban a 37 °C y se inspeccionan a intervalos regulares en busca de signos de crecimiento microbiano. En la mayoría de los laboratorios se lleva a cabo con instrumentos automatizados para hemocultivos. Cuando se detecta crecimiento, se subcultivan los caldos para aislar el microorganismo con el fin de proceder a su identificación y a las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. La mayoría de las cepas clínicamente significativas se detectan entre el primer y el segundo día de incubación; sin embargo, todos los cultivos deben incubarse durante un mínimo de 5 a 7 días. Por lo general no se requiere una incubación más prolongada. Dado que normalmente hay escasos microorganismos en la sangre de un paciente séptico, no merece la pena realizar una tinción de Gram de la sangre.

Líquido cefalorraquídeo

La meningitis bacteriana es una enfermedad grave que se asocia con una alta morbilidad y mortalidad si se retrasa el diagnóstico etiológico. Debido a la labilidad de algunos patógenos comunes (p. ej., *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*), las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) deben ser procesadas inmediatamente después de su obtención. Bajo ningún concepto se debe refrigerar la muestra o colocarla directamente en una incubadora. Se procede a desinfectar la piel del paciente antes de realizar la punción lumbar, y se recoge el LCR en tubos estériles con tapones de rosca. Cuando se recibe la muestra en el laboratorio de microbiología, se concentra por centrifugación y se utiliza el sedimento para inocular medios bacteriológicos y preparar una tinción de Gram. El técnico del laboratorio debe notificar inmediatamente al médico si se observan microorganismos por microscopia o en cultivo. En la actualidad, suelen realizarse pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) para detectar bacterias, virus y hongos en el LCR, por lo que la muestra debería transportarse al laboratorio en el recipiente apropiado.

Se pueden recoger otros líquidos normalmente estériles para cultivo bacteriológico, que incluyen los líquidos abdominal (peritoneal), torácico (pleural), sinovial y pericárdico. Si se puede recoger un gran volumen de líquido por aspiración (p. ej., líquido abdominal o torácico), se debe inocular en frascos para hemocultivo que contengan medios nutrientes. También se debe remitir al laboratorio una pequeña porción en un tubo estéril de modo que se puedan preparar tinciones apropiadas (p. ej., Gram, ácido-alcohol resistencia). Muchos microorganismos se asocian con infecciones en estas localizaciones, incluidas las mezclas polimicrobianas de microorganismos aerobios y anaerobios. Por dicho motivo, la tinción biológica es útil para identificar los organismos responsables de la infección. Dado que en la muestra puede haber una cantidad relativamente escasa de microorganismos (por la dilución de los microorganismos o por eliminación microbiana por la respuesta inmunitaria del huésped), es importante cultivar un volumen de líquido tan grande como sea posible. Sin embargo, si solo se recogen pequeñas cantidades, se puede inocular la muestra directamente en medios con agar y en un tubo con un medio de caldo enriquecido. Dado que también puede haber anaerobios en la muestra (sobre todo en muestras obtenidas de pacientes con infecciones intraabdominales o pulmonares), no debe quedar expuesta al oxígeno y debe procesarse en busca de anaerobios.

Muestras de las vías respiratorias altas

La mayoría de las infecciones bacterianas de la faringe están causadas por *Streptococcus* del grupo A. Otras bacterias que pueden causar faringitis son *Corynebacterium diphtheriae, Bordetella pertussis, N. gonorrhoeae, Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Sin embargo, por lo general se requieren técnicas especiales para recuperar estos microorganismos. Otras bacterias potencialmente patógenas, como *Staphylococcus aureus, S. pneumoniae, Haemophilus influenzae*, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, pueden estar presentes en la orofaringe, pero rara vez causan faringitis.

Se debe utilizar una torunda de dacrón o de alginato de calcio para recoger muestras faríngeas. Se deben obtener muestras de las áreas amigdalinas, de la faringe posterior y de cualquier exudado o área ulcerativa. Se ha de evitar la contaminación de la muestra con saliva porque las bacterias de la saliva pueden crecer en exceso o inhibir el crecimiento de los estreptococos del grupo A. En caso de haber una seudomembrana (p. ej., infecciones por *C. diphtheriae*), se debe separar una porción y remitirla para cultivo. Los estreptococos del grupo A y *C. diphtheriae* son muy resistentes a la desecación; por tanto, no se requieren precauciones especiales en cuanto al transporte de la muestra al laboratorio. Por el contrario, las muestras recogidas para el aislamiento de *B. pertussis* y de *N. gonorrhoeae* se deben inocular en medios de cultivo inmediatamente después de su obtención y antes de que se remitan al laboratorio. Las muestras obtenidas para el aislamiento de *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* deben ser transportadas en un medio de transporte especial.

Se pueden detectar directamente los estreptococos del grupo A en la muestra clínica mediante inmunoanálisis en relación con el antígeno específico de grupo. Estas pruebas son muy específicas y los inmunoanálisis actuales que utilizan dispositivos de lectura digital son muy sensibles. También se dispone de NAAT para la detección de estreptococos del grupo A.

Otras infecciones de vías respiratorias altas pueden afectar a la epiglotis y a los senos. Se puede precipitar una obstrucción completa de las vías respiratorias al intentar obtener un cultivo de la epiglotis (sobre todo en niños); por ello, nunca se debe realizar este tipo de cultivos. El diagnóstico específico de una infección sinusal requiere: 1) la aspiración directa del seno; 2) un transporte anaeróbico apropiado de la muestra al laboratorio (con empleo de un sistema que evite la exposición de los anaerobios al oxígeno y a la desecación), y 3) un rápido procesamiento de la muestra. En la práctica, estas muestras raramente se recogen y la mayoría de las infecciones se tratan de forma empírica. El cultivo de la nasofaringe o de la orofaringe carece de utilidad y no debe realizarse. *S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, S. aureus* y los anaerobios son los patógenos más frecuentes causantes de sinusitis.

Muestras de las vías respiratorias bajas

Se pueden utilizar distintas técnicas para recoger muestras de las vías respiratorias bajas, como la expectoración, la inducción con solución salina, la broncoscopia y la aspiración directa a través de la pared torácica. Dado que las bacterias de las vías respiratorias superiores pueden contaminar el esputo expectorado, se deben inspeccionar las muestras microscópicamente para valorar la magnitud de la contaminación oral. Las muestras que contengan muchas células epiteliales escamosas y en las que no haya un predominio bacteriano en asociación con células inflamatorias no deben ser procesadas para cultivo. La presencia de células epiteliales escamosas indica que la muestra ha quedado contaminada con la saliva. Puede evitarse dicha contaminación si se obtiene la muestra con broncoscopios especialmente diseñados o por medio de una aspiración pulmonar directa. Si se sospecha una infección pulmonar por anaerobios, hay que utilizar estos procedimientos invasivos porque la contaminación de la muestra con microorganismos de las vías respiratorias superiores haría que la muestra perdiera todo su valor. La mayoría de los patógenos de las vías respiratorias inferiores crecen rápidamente (en 2 o 3 días); sin embargo, algunas bacterias de crecimiento lento, como las micobacterias o nocardias, requieren una ampliación de la incubación.

Oído y ojo

Se precisa la **timpanocentesis** (es decir, la aspiración de líquido del oído medio) para conseguir el diagnóstico específico de una infección del oído medio. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no es necesario, porque la mayoría de los patógenos más frecuentes que causan estas infecciones (*S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrhalis*) pueden ser tratados de modo empírico. Las infecciones del oído externo están causadas por lo general por *P. aeruginosa* («oído de nadador») o *S. aureus*. La muestra que debe obtenerse para cultivo es un raspado del área auditiva afectada.

La recogida de muestras para el diagnóstico de las infecciones oculares es difícil, porque por lo general la muestra obtenida es muy pequeña y puede haber en ella una cantidad relativamente pequeña de microorganismos. Las muestras de la superficie ocular deben ser recogidas con una torunda antes de la aplicación de anestésicos tópicos, seguido de raspados corneales cuando sea necesario. Las muestras intraoculares se recogen por aspiración directa del ojo. Se deben inocular los medios de cultivo cuando se recojan las muestras y antes de que se remitan al laboratorio. Aunque la mayoría de los patógenos oculares crecen rápidamente (p. ej., *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa, Bacillus cereus*), algunos pueden precisar una incubación prolongada (p. ej., estafilococos coagulasa-negativos) o el empleo de medios de cultivos especiales *(N. gonorrhoeae)*, o células de cultivo tisular *(C. trachomatis)*.

Heridas, abscesos y tejidos

Con frecuencia, las heridas abiertas que drenan pueden estar contaminadas con microorganismos potencialmente patógenos que no guardan relación con el proceso infeccioso específico. Por consiguiente, es importante recoger muestras de la profundidad de la herida después de haber limpiado la superficie. Cuando sea posible, debe evitarse el empleo de una torunda porque es difícil obtener una muestra representativa sin contaminación con microorganismos que colonizan la superficie. Igualmente, se deben recoger aspirados a partir de un absceso cerrado tanto del centro como de la pared del absceso. Recoger sencillamente pus de un absceso por lo general es improductivo porque la mayoría de los microorganismos se replican activamente en la base del absceso más que en el centro. Se puede recoger material de drenaje de infecciones de partes blandas por aspiración. Si no se obtiene material de drenaje, se puede infundir una pequeña cantidad de suero salino en el tejido y a continuación retirarla para proceder a cultivarla. No se debe emplear solución salina que contenga un conservante bactericida.

Se deben obtener los tejidos a partir de porciones representativas del proceso infeccioso, y cuando sea posible se recogerán múltiples muestras. Se debe transportar la muestra de tejido en un recipiente estéril con tapón de rosca, y se debe añadir solución salina estéril para evitar la desecación si se ha recogido una muestra de pequeño tamaño (p. ej., muestra de biopsia). También debe remitirse una muestra de tejido para examen histológico. Dado que la recogida de muestras tisulares requiere procedimientos invasivos, se debe hacer todo lo posible para recoger la muestra apropiada y asegurarse de que se cultiva para todos los microorganismos clínicamente significativos que puedan ser responsables de la infección. Esto requiere una estrecha comunicación entre el médico y el microbiólogo.

Orina

La orina es una de las muestras que con mayor frecuencia se remiten para cultivo. Debido a que la uretra está colonizada por bacterias potencialmente patógenas, debe desecharse la primera porción de la orina recogida por micción o sondaje. Los patógenos del tracto urinario pueden crecer también en la orina; por tanto, no debe producirse retraso en el transporte de las muestras al laboratorio. Si no puede cultivarse inmediatamente la muestra, debe ser refrigerada o colocada en un bolsa con **conservante bacteriostático de orina.** Una vez que se haya recibido la muestra en el laboratorio, se inocula de 1 a 10 µl en cada medio de cultivo (por lo general un medio de agar no selectivo y un medio de agar selectivo). Se hace para que se pueda cuantificar el número de microorganismos presentes en la orina, lo cual es de utilidad para valorar la significación de una cepa, aunque unas pequeñas cifras de microorganismos en un paciente con piuria pueden ser clínicamente significativas. Son numerosos los procedimientos de cribado de orina (p. ej., pruebas bioquímicas, tinciones microscópicas) que se han diseñado y se utilizan ampliamente; sin embargo, no se pueden recomendar los procedimientos actuales porque son invariablemente insensibles para detectar una bacteriuria de bajo grado clínicamente significativa.

Muestras genitales

A pesar de la variedad de bacterias que se asocian con enfermedades de transmisión sexual, la mayoría de los laboratorios se concentran en la detección de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Tradicionalmente se ha hecho inoculando la muestra en un sistema de cultivo selectivo en relación con estos organismos. Sin embargo, se trata de un proceso lento, que lleva 2 o más días para obtener un cultivo positivo e incluso más tiempo en relación con la identificación definitiva de las cepas. Se ha observado también que los cultivos son insensibles porque los microorganismos son extraordinariamente lábiles y mueren rápidamente durante el tránsito en condiciones subóptimas. Por estas razones, se utilizan en la actualidad distintos métodos sin cultivo. Los métodos más populares son los procedimientos de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., amplificación de secuencias de ácido desoxirribonucleico específicas de especie por la reacción en cadena de la polimerasa u otros métodos) en relación con ambos microorganismos. La detección de estas secuencias amplificadas con sondas es sensible y específica. Se puede usar la orina para estas pruebas, pero a diferencia de las muestras recogidas para el diagnóstico de cistitis, se debe analizar la primera porción de la orina miccionada para diagnosticar una uretritis.

La otra bacteria importante que causa enfermedad de transmisión sexual es *Treponema pallidum*, el microorganismo etiológico de la sífilis. Este microorganismo no puede ser cultivado en el laboratorio clínico, de modo que el diagnóstico se efectúa con empleo de la microscopia o de la serología. Debe examinarse el material de las lesiones con empleo de la microscopia de campo oscuro porque el microorganismo es demasiado fino para ser detectado con la microscopia de campo claro. Además, el microorganismo muere rápidamente cuando se expone al aire o a condiciones de desecación; por consiguiente, ha de efectuarse el examen microscópico en el momento de la recogida de la muestra.

Muestras fecales

Una amplia variedad de bacterias puede producir infecciones gastrointestinales. Para poder aislar estas bacterias en cultivo ha de recogerse una muestra fecal adecuada (por lo general no constituye problema alguno en un paciente con diarrea), transportarse al laboratorio de modo que se asegure la viabilidad del organismo infeccioso y se inocule en medios selectivos apropiados. No deben remitirse para cultivo muestras rectales obtenidas con torunda porque han de inocularse múltiples medios selectivos para aislar los diversos patógenos posibles. La cantidad de heces recogida con una torunda sería insuficiente.

Las muestras de heces deben ser recogidas en un recipiente amplio y limpio y luego ser transferidas a un recipiente impermeable cerrado herméticamente. Se deben transportar las muestras rápidamente al laboratorio para evitar cambios ácidos en las heces (causados por el metabolismo bacteriano), que son tóxicos para algunos microorganismos (p. ej., *Shigella*). Si se prevé un retraso en el envío, las heces deben ser mezcladas con un conservante, como amortiguador fosfato mezclado con glicerol o medio de transporte de Cary-Blair. En general, no obstante, un transporte rápido de la muestra al laboratorio es siempre mejor que el empleo de cualquier medio de transporte.

Es importante notificar al laboratorio la sospecha de un patógeno intestinal particular porque con ello se ayudará al laboratorio a seleccionar el medio de cultivo especializado apropiado. Por ejemplo, aunque las especies de *Vibrio* pueden crecer en medios comunes utilizados para el cultivo de las muestras de heces, el empleo de un medio selectivo para *Vibrio* facilita la detección rápida y la identificación de este microorganismo. Además, algunos microorganismos no se aíslan de modo rutinario por los procedimientos de laboratorio. Por ejemplo, *Escherichia coli* enterotoxigénica puede crecer en medios de cultivo de rutina pero no sería fácilmente distinguible de *E. coli* no patógeno. Igualmente, no se esperaría la presencia de otros microorganismos en una muestra fecal porque la enfermedad está causada por la toxina producida en el alimento y no por el crecimiento del microorganismo en el tracto gastrointestinal (p. ej., *S. aureus*, *B. cereus*). El microbiólogo debe poder seleccionar la prueba apropiada (p. ej., cultivo, análisis de toxina) si se indica el patógeno específico. *Clostridium difficile* es una causa significativa de enfermedad gastrointestinal asociada a antibióticos. Aunque puede cultivarse el microorganismo a partir de muestras fecales, si se remiten con celeridad al laboratorio, el modo más específico para diagnosticar la infección es por la detección de las toxinas de *C. difficile* en extractos fecales responsables de la enfermedad o de los genes que codifican estas toxinas. Las pruebas de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de una enfermedad por *C. difficile* es la detección de genes de toxinas mediante NAAT.

Dado que son muchas las bacterias, tanto patógenas como no patógenas, que se hallan presentes en las muestras fecales, con frecuencia el aislamiento y la identificación del patógeno llevan más de 3 días. Por ello, se utilizan los coprocultivos para confirmar el diagnóstico clínico, y el tratamiento, en caso de estar indicado, no debe retrasarse a la espera de los resultados de los cultivos. Una alternativa al cultivo o a los inmunoanálisis es el uso de NAAT múltiple de alto rendimiento, que puede detectar los patógenos entéricos bacterianos, virales y parasitarios más frecuentes en 1-3 horas directamente a partir de torundas fecales. Estas pruebas se están convirtiendo con rapidez en la prueba de elección, porque son más sensibles que el cultivo, capaces de detectar patógenos frecuentes que no se distinguen con facilidad de las bacterias entéricas normales (p. ej., *E. coli* patógena frente a *E. coli* entérica normal) y proporcionan resultados en horas en lugar de en días.

Detección e identificación bacterianas

La detección de bacterias en muestras clínicas se lleva a cabo por medio de cinco procedimientos generales: 1) microscopia; 2) detección de antígenos bacterianos; 3) cultivo; 4) detección de ácidos nucleicos bacterianos específicos, y 5) detección de la respuesta de anticuerpos a las bacterias (serología). Las técnicas específicas utilizadas en estos procedimientos han sido presentadas en los capítulos precedentes y no las repetiremos en este capítulo. Sin embargo, la tabla 16.2 resume el valor relativo de cada uno de los procedimientos para la detección de los microorganismos comentados en los capítulos 18 a 35.

Tabla 16.2

Métodos de detección de bacterias

Microorganismo	MÉTODOS DE DETECCIÓN				
	Microscopia	Detección de antígenos	NAAT	Cultivo	Detección de anticuerpos
COCOS GRAMPOSITIVOS					
Staphylococcus aureus	A	D	B	A	D
Streptococcus pyogenes	B	A	A	A	B
S. agalactiae	B	B	A	A	D
S. pneumoniae	A	B	A	A	D
Género *Enterococcus*	A	D	B	A	D
BACILOS GRAMPOSITIVOS					
Bacillus anthracis	B	D	B	A	D
B. cereus	B	D	D	A	D
Listeria monocytogenes	A	D	D	A	D
Erysipelothrix rhusiopathiae	A	D	D	A	D
Corynebacterium diphtheriae	B	D	C	A	D
Corynebacterium, otras especies	A	D	D	A	D
Tropheryma whipplei	B	D	A	D	D
BACILOS ÁCIDO-ALCOHOL RESISTENTES Y PARCIALMENTE ÁCIDO-ALCOHOL RESISTENTES					
Género *Nocardia*	A	D	D	A	D
Rhodococcus equi	A	D	D	A	D
Mycobacterium tuberculosis	A	B	A	A	C
M. leprae	A	D	D	D	B
Mycobacterium, otras especies	A	D	D	A	D
COCOS GRAMNEGATIVOS					
Neisseria gonorrhoeae	A	D	A	A	D
N. meningitidis	A	B	D	A	D
Moraxella catarrhalis	A	D	D	A	D
BACILOS GRAMNEGATIVOS					
Escherichia coli	A	B	B	A	D
Género *Salmonella*	B	D	A	A	B
Género *Shigella*	B	D	A	A	D
Yersinia pestis	B	C	A	A	C
Y. enterocolitica	B	D	A	A	B
Enterobacterias, diversos géneros	A	D	D	A	D
Vibrio cholerae	B	D	A	A	D
Vibrio, otras especies	B	D	A	A	D

Género *Aeromonas*	B	D	A	A	D
Género *Campylobacter*	B	A	A	A	D
Helicobacter pylori	B	A	B	B	A
Pseudomonas aeruginosa	A	D	D	A	D
Género *Burkholderia*	A	D	D	A	D
Género *Acinetobacter*	A	D	D	A	D
Haemophilus influenzae	A	B	B	A	D
H. ducreyi	B	D	C	A	D
Bordetella pertussis	B	C	A	B	A
Género *Brucella*	B	C	D	A	B
Francisella tularensis	B	C	D	A	B
Género *Legionella*	B	A	A	A	B
Género *Bartonella*	C	D	B	A	A
ANAEROBIOS					
Clostridium perfringens	A	D	D	A	D
C. tetani	B	D	D	A	D
C. botulinum	B	A	D	B	D
C. difficile	C	A	A	B	D
Cocos grampositivos anaerobios	A	D	D	A	D
Bacilos grampositivos anaerobios	A	D	D	A	D
Bacilos gramnegativos anaerobios	A	D	D	A	D
BACTERIAS CON FORMA EN ESPIRAL					
Treponema pallidum	B	D	D	D	A
Borrelia burgdorferi	C	A	A	B	A
Borrelia, otras especies	A	D	D	D	D
Género *Leptospira*	B	D	B	B	A
MICOPLASMAS Y BACTERIAS INTRACELULARES OBLIGADAS					
Mycoplasma pneumoniae	D	C	A	B	A
M. genitalium	D	D	A	B	D
Género *Rickettsia*	B	D	B	D	A
Género *Orientia*	B	C	B	C	A
Género *Ehrlichia*	B	C	B	C	A
Género *Anaplasma*	B	C	B	C	A
Coxiella burnetii	C	C	B	C	A
Chlamydia trachomatis	B	B	A	B	D
C. pneumoniae	D	D	A	D	B
C. psittaci	D	D	A	D	A

A, prueba generalmente útil para el diagnóstico; *B*, prueba útil en ciertas circunstancias o para el diagnóstico de formas específicas de la enfermedad; *C*, prueba que no se utiliza por lo general en los laboratorios diagnósticos o que se utiliza solamente en laboratorios de referencia especializados; *D*, prueba que por lo general no es útil; *NAAT*, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

Aunque muchos microorganismos pueden ser identificados de modo específico por distintas técnicas, el procedimiento más común utilizado en los laboratorios diagnósticos es la identificación de un organismo aislado en cultivo mediante pruebas

bioquímicas. En los grandes laboratorios de los hospitales universitarios y en los laboratorios de referencia, muchos de los procedimientos con pruebas bioquímicas han sido sustituidos en los últimos tiempos por la secuenciación de genes bacterianos específicos (p. ej., gen ARNr 16S) o por empleo de instrumentos proteómicos, como la espectrometría de masas mediante desorción/ionización con láser asistida por matriz, para identificar los microorganismos. Sin embargo, creemos que la mayoría de los estudiantes que utilizan este libro no están interesados en estos detalles de la identificación microbiana, pero se remite a quienes estén interesados a libros de texto como el *ASM Manual of Clinical Microbiology*.

Es importante que todos los estudiantes se den cuenta de que el tratamiento antimicrobiano empírico puede mejorarse a tenor de la identificación preliminar de un microorganismo con empleo de la morfología microscópica y macroscópica y de pruebas bioquímicas seleccionadas y rápidas. Remitimos al lector a la tabla 16.3 en relación con ejemplos específicos.

Tabla 16.3

Identificación preliminar de bacterias aisladas en cultivo

Microorganismo	Propiedades
Staphylococcus aureus	Cocos grampositivos en racimos; colonias grandes β-hemolíticas; catalasa-positivos, coagulasa-positivos
Streptococcus pyogenes	Cocos grampositivos en cadenas largas; colonias pequeñas con una gran zona de β-hemólisis; catalasa-negativos, PYR-positivo
S. pneumoniae	Cocos grampositivos en parejas y cadenas cortas; colonias pequeñas α-hemolíticas; catalasa-negativos, solubles en bilis
Género *Enterococcus*	Cocos grampositivos en parejas y cadenas cortas; colonias grandes α-hemolíticas o anhemolíticas; catalasa-negativos, PYR-positivos
Listeria monocytogenes	Bacilos grampositivos pequeños; colonias pequeñas débilmente β-hemolíticas; motilidad característica (volteo)
Género *Nocardia*	Bacilos delgados, filamentosos y ramificados, que se tiñen débilmente (tinciones de Gram y de ácido-alcohol resistencia modificada); crecimiento lento; colonias enmarañadas (hifas aéreas)
Rhodococcus equi	Bacilos que se tiñen débilmente (tinciones de Gram y de ácido-alcohol resistencia modificada); inicialmente no se ramifican; cocos en los cultivos envejecidos; crecimiento lento; colonias de color rosa a rojo
Mycobacterium tuberculosis	Bacilos muy ácido-alcohol resistentes; crecimiento lento; colonias apigmentadas; se identifica con empleo de sondas moleculares específicas
Enterobacterias	Bacilos gramnegativos con tinción «bipolar» (más intensa en los extremos); por lo general células aisladas; colonias grandes; crecimiento en agar de MacConkey (puede fermentar o no la lactosa); oxidasa-negativos
Pseudomonas aeruginosa	Bacilos gramnegativos con tinción uniforme; por lo general en parejas; colonias grandes que se extienden de color verde fluorescente, por lo general β-hemolíticas y con olor a fruta (parecido a uva); crecimiento en agar de MacConkey (no fermentador); oxidasa-positivos
Stenotrophomonas maltophilia	Bacilos gramnegativos con tinción uniforme; por lo general en parejas; color verde-lavanda en agar sangre; crecimiento en agar de MacConkey (no fermentador); oxidasa-negativos
Género *Acinetobacter*	Cocobacilos gramnegativos de gran tamaño dispuestos como células únicas o en parejas; retiene el violeta cristal y pueden parecer cocos grampositivos gruesos en parejas; crecimiento en agar sangre y en agar de MacConkey (puede oxidar la lactosa y adoptar un aspecto débilmente púrpura); oxidasa-negativos
Género *Campylobacter*	Bacilos gramnegativos finos y curvados, dispuestos en parejas (parejas en forma de S); crecimiento en medios muy selectivos para *Campylobacter;* no hay crecimiento en medios de rutina (agar sangre, agar chocolate o agar de MacConkey)
Género *Haemophilus*	Cocobacilos gramnegativos pequeños, dispuestos en células únicas; crecimiento en agar chocolate pero no en agar sangre o agar de MacConkey; oxidasa-positivos
Género *Brucella*	Cocobacilos gramnegativos muy pequeños, dispuestos en células únicas; crecimiento lento; no hay crecimiento en agar de MacConkey; biopeligrosos
Género *Francisella*	Cocobacilos gramnegativos muy pequeños, dispuestos en células únicas; crecimiento lento, no hay crecimiento en agar sangre ni en agar de MacConkey; biopeligrosos
Género *Legionella*	Bacilos gramnegativos finos que se tiñen débilmente; crecimiento lento; crecimiento en agar especializado; no hay crecimiento en agar sangre, agar chocolate ni agar de MacConkey
Clostridium perfringens	Bacilos rectangulares grandes; no se observan esporas; crecimiento rápido de colonias que se extienden con una «doble zona» de hemólisis (zona grande de α-hemólisis con una zona más interna de β-hemólisis); anaerobios estrictos
Grupo *Bacteroides fragilis*	Bacilos gramnegativos, pleomórficos (longitudes diversas), que se tiñen débilmente; crecimiento rápido estimulado por bilis en medios; anaerobios estrictos

PYR, L-pirrolidonil arilamidasa.

Pruebas de sensibilidad antimicrobiana

Los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos *in vitro* son valiosos para seleccionar los quimioterápicos activos contra el microorganismo infeccioso. Son numerosos los trabajos realizados para conseguir unos métodos estandarizados y mejorar el valor pronóstico clínico de los resultados. A pesar de estos esfuerzos, las pruebas *in vitro* son sencillamente una determinación del efecto del antibiótico contra el microorganismo en unas condiciones específicas. La selección de un antibiótico y el desenlace del paciente se ven influidos por una variedad de factores interrelacionados, como son las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos, la toxicidad del fármaco, la enfermedad clínica y el estado médico general del paciente. Así, algunos microorganismos que son «sensibles» a un antibiótico persistirán en la infección, y algunos microorganismos que son «resistentes» a un antibiótico serán eliminados. Por ejemplo, al requerirse oxígeno para que los aminoglucósidos penetren en la célula bacteriana, estos antibióticos son ineficaces en un absceso anaeróbico. Igualmente, en la orina se pueden conseguir unas concentraciones muy elevadas de antibióticos; por tanto, las bacterias «resistentes» responsables de infecciones del tracto urinario pueden ser eliminadas por las concentraciones urinarias elevadas de algunos antibióticos.

En el laboratorio clínico se llevan a cabo dos formas generales de pruebas de sensibilidad antimicrobiana: **pruebas de dilución en caldo** y **pruebas de difusión en agar.** En relación con las pruebas de dilución en caldo, se prepara una serie de diluciones de un antibiótico en un medio nutriente y a continuación se inocula con una concentración estandarizada de la bacteria en estudio. Después de una noche de incubación, la concentración mínima de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de las bacterias recibe la denominación de **concentración mínima inhibidora (CMI).** En relación con las pruebas de difusión en agar, se vierte sobre la superficie del medio con agar una concentración estandarizada de bacterias y a continuación se colocan sobre la superficie de agar discos o tiras de papel impregnados con antibióticos. Después de una noche de incubación se observa una zona de inhibición del crecimiento que rodea los discos o las tiras de papel. El tamaño del área de inhibición se corresponde con la actividad del antibiótico; cuanto más sensible sea el microorganismo al antibiótico, mayor es el área de inhibición del crecimiento. Al estandarizar las condiciones de la prueba en relación con las pruebas de difusión en agar, el área de inhibición corresponde al valor de la CMI. De hecho, una empresa ha desarrollado una prueba en la que se calcula el valor de la CMI a partir de la zona de inhibición del crecimiento alrededor de una tira con un gradiente de concentraciones de antibiótico desde el comienzo hasta la terminación de la tira.

Las pruebas de dilución en caldo fueron llevadas a cabo originalmente en tubos de ensayo y eran muy laboriosas. En la actualidad se dispone de sistemas preparados comercialmente en donde las diluciones de antibióticos se preparan en bandejas de microtitulación preparadas, y la inoculación de las bandejas y la interpretación de las CMI están automatizadas. Los inconvenientes de estos sistemas son que la gama de los diferentes antibióticos viene determinada por la casa fabricante y que el número de diluciones de un antibiótico dado es limitado. Por ello, puede no disponerse de los resultados en relación con antibióticos recientemente introducidos en el mercado. Las pruebas de difusión son laboriosas y la interpretación del tamaño del área de inhibición puede ser subjetiva; sin embargo, la ventaja de estas pruebas es que puede probarse prácticamente cualquier antibiótico. La capacidad de ambos métodos de sensibilidad para predecir la respuesta clínica a un antibiótico es equivalente; por tanto, la selección de las pruebas viene determinada por consideraciones de tipo práctico.

Bibliografía

Jorgensen J, Pfaller M. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Mandell G, Bennett J, Dolin R, Blaser M. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.
Tille P. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. Fourteenth ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2017.

Preguntas

1. ¿Cuál es el factor más importante que influye en la recuperación de los microorganismos en la sangre recogida de los pacientes con sepsis?
2. ¿Qué microorganismos son causas importantes de faringitis bacteriana?
3. ¿Qué criterios se deben utilizar para valorar la calidad de una muestra de las vías respiratorias inferiores?
4. ¿Qué métodos se emplean para detectar las tres bacterias más frecuentes que causan enfermedades de transmisión sexual?

17: Agentes antibacterianos

Este capítulo proporciona una visión de conjunto de los mecanismos de acción y el espectro de los antibióticos antibacterianos más ampliamente utilizados, así como una descripción de los mecanismos comunes de la resistencia bacteriana. En el cuadro 17.1 se resume la terminología apropiada en relación con el tema tratado, y en la tabla 17.1 y en la figura 17.1, respectivamente, se resumen los mecanismos básicos y los lugares de actividad de los antibióticos.

Cuadro 17.1 Terminología

Espectro antibacteriano: gama de actividad de un antimicrobiano contra las bacterias. Un antibacteriano de **amplio espectro** puede inhibir distintas bacterias grampositivas y gramnegativas, mientras que un antibacteriano de **corto espectro** es activo contra una variedad limitada de bacterias.
Antibiótico bacteriostático: antibiótico que inhibe el crecimiento de la bacteria pero que no la destruye.
Antibiótico bactericida: antibiótico que destruye las bacterias.
Concentración mínima inhibitoria (CMI): determinada por la exposición de una suspensión estandarizada de bacterias a una serie de diluciones antimicrobianas. La concentración de antibiótico más baja que inhibe el crecimiento de las bacterias es la CMI.
Concentración mínima bactericida (CMB): determinada por la exposición de una suspensión estandarizada de bacterias a una serie de diluciones antimicrobianas. La concentración de antibiótico más baja que destruye el 99,9% de la población se denomina CMB.
Combinaciones de antibióticos: combinaciones de antibióticos que pueden utilizarse para 1) ampliar el espectro antibacteriano para un tratamiento empírico o para el tratamiento de infecciones polimicrobianas, 2) prevenir la aparición de microorganismos resistentes durante el tratamiento y 3) conseguir un efecto destructor sinérgico.
Sinergia antibiótica: combinaciones de dos antibióticos que poseen una mayor actividad bactericida cuando se emplean juntos en comparación con la actividad de cada antibiótico.
Antagonismo antibiótico: combinación de antibióticos en la que la actividad de un antibiótico interfiere en la actividad del otro (es decir, la suma de la actividad es menor que la actividad del fármaco individual más activo).
β-lactamasa: enzima que hidroliza el anillo β-lactámico en la clase de antibióticos β-lactámicos, inactivando así el antibiótico. Las enzimas específicas para las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos son las **penicilinasas, cefalosporinasas** y **carbapenemasas,** respectivamente.

Tabla 17.1

Mecanismos básicos de la acción de los antibióticos

Antibiótico	Acción
DESESTRUCTURACIÓN DE LA PARED CELULAR	
Penicilinas Cefalosporinas Cefamicinas Carbapenémicos Monobactámicos	Se unen a las PBP y las enzimas responsables de la síntesis del peptidoglucano
β-lactámico/inhibidores de β-lactamasa	Se unen a las β-lactamasas y previenen la inactivación enzimática del β-lactámico
Vancomicina	Inhibe el entrecruzamiento de las capas del peptidoglucano
Daptomicina	Causa la despolarización de la membrana citoplasmática, lo que da lugar a la desestructuración de los gradientes de concentración iónica
Bacitracina	Inhibe la membrana citoplasmática bacteriana y el movimiento de los precursores del peptidoglucano
Polimixinas	Inhiben las membranas bacterianas
Isoniazida Etionamida	Inhibe la síntesis del ácido micólico
Etambutol	Inhibe la síntesis de arabinogalactano
Cicloserina	Inhibe el entrecruzamiento de las capas del peptidoglucano

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS	
Aminoglucósidos	Producen una liberación prematura de cadenas peptídicas aberrantes a partir del ribosoma 30S
Tetraciclinas	Previenen la elongación polipeptídica en el ribosoma 30S
Glicilciclinas	Se unen al ribosoma 30S y previenen la iniciación de la síntesis de proteínas
Oxazolidinona	Previene la iniciación de la síntesis de proteínas en el ribosoma 50S
Macrólidos Cetólidos Clindamicina Estreptograminas	Previenen la elongación polipeptídica en el ribosoma 50S
INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS	
Quinolonas	Se unen a la subunidad α de la ADN girasa
Rifampicina Rifabutina	Previenen la transcripción al fijar ARN polimerasa dependiente de ADN
Metronidazol	Desestructura el ADN bacteriano (es compuesto citotóxico)
ANTIMETABOLITO	
Sulfamidas	Inhiben la dihidropteroato sintasa y desestructuran la síntesis del ácido fólico
Dapsona	Inhibe la dihidropteroato sintasa
Trimetoprima	Inhibe la dihidrofolato reductasa y desestructura la síntesis del ácido fólico

ADN, ácido desoxirribonucleico; *ARN*, ácido ribonucleico; *PBP*, proteínas fijadoras de penicilina.

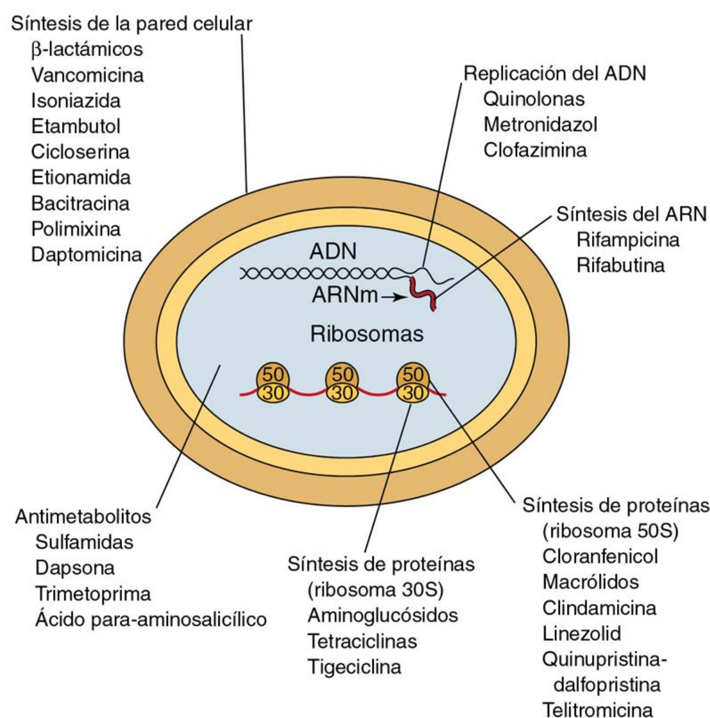


FIG. 17.1 Sitios básicos de la actividad de los antibióticos.

El año 1935 fue importante en relación con la quimioterapia de las infecciones sistémicas bacterianas. Aunque se habían aplicado tópicamente antisépticos para prevenir el crecimiento de microorganismos, los antisépticos existentes eran ineficaces contra las infecciones sistémicas bacterianas. En 1935 se demostró que el colorante protosil protegía a los ratones de la infección sistémica estreptocócica y que era curativo en pacientes afectados de dichas infecciones. Pronto se observó que el protosil era degradado en el cuerpo y que liberaba sulfonamida de *p*-aminobenceno (sulfanilamida), que, según se demostró, tenía actividad antibacteriana. El primer fármaco de la familia sulfamidas anunciaba una nueva era en la medicina. A la larga se descubrieron compuestos producidos por microorganismos (antibióticos) que inhibían el crecimiento de otros microorganismos. Por ejemplo,

Alexander Fleming fue el primero en reconocer que el hongo *Penicillium* prevenía la multiplicación de estafilococos. Preparó un concentrado a partir de un cultivo de este hongo y pudo demostrar la acusada actividad antibacteriana y la ausencia de toxicidad del primer antibiótico, la penicilina. La estreptomicina y las tetraciclinas fueron desarrolladas en las décadas de 1940 y 1950, seguidas rápidamente por el desarrollo de aminoglucósidos, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas, quinolonas y otros antimicrobianos. Todos estos antibacterianos aumentaron en gran medida la gama de enfermedades infecciosas que podían prevenirse o tratarse. Aunque el desarrollo de nuevos antibióticos antibacterianos ha decaído en los últimos años, se han introducido algunas clases nuevas, entre las que figuran los cetólidos, (p. ej., **telitromicina**), las glicilciclinas **(tigeciclina)** y los lipopéptidos **(daptomicina).**

Por desgracia, con la introducción de nuevos quimioterápicos, las bacterias han demostrado poseer una capacidad sobresaliente para desarrollar resistencia. Los mecanismos de resistencia más frecuentes se resumen en el cuadro 17.2. Así, el tratamiento con antibióticos no será la cura mágica de todas las infecciones, como se predicaba; más bien, es solo un arma, aunque importante, contra las enfermedades infecciosas. También es importante reconocer que, al ser la resistencia a los antibióticos con frecuencia impredecible, los médicos han de basarse en su experiencia clínica relacionada con la selección inicial del **tratamiento empírico** y luego ir perfeccionando el tratamiento seleccionando antibióticos con demostrada actividad en las pruebas de sensibilidad *in vitro*. En los capítulos de esta obra se comentan las directrices en relación con el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos específicos.

Cuadro 17.2 Mecanismos de resistencia a los antibióticos

Inactivación del antibiótico por enzimas bacterianas.
Diversas barreras impiden el acceso del antibiótico a la diana.
Las bacterias bombean el antibiótico fuera de la célula antes de que se inhiba el crecimiento bacteriano.
La diana del antibiótico se modifica para que el antibiótico no la reconozca.
La diana del antibiótico se produce en exceso para que el crecimiento bacteriano no se vea afectado por el antibiótico.
La diana del antibiótico ya no es necesaria para la supervivencia de la bacteria.
Las bacterias entran en un estado quiescente en presencia del antibiótico.

Inhibición de la síntesis de la pared celular

El mecanismo más común de actividad antibiótica es la interferencia en la síntesis de la pared celular bacteriana. La mayoría de los antibióticos activos sobre la pared se clasifican en antibióticos β-lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos, monobactámicos, inhibidores de β-lactamasa). Se denominan así porque comparten una estructura de anillo β-lactámico común. Otros antibióticos que interfieren en la construcción de la pared celular bacteriana son la vancomicina, la daptomicina, la bacitracina y los antimicobacterianos isoniazida, etambutol, cicloserina y etionamida.

Antibióticos β-lactámicos

El principal componente estructural de la mayoría de las paredes de las células bacterianas es la capa de peptidoglucano. La estructura básica es una cadena de 10 a 65 residuos disacáridos que constan de moléculas en alternancia de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico. A continuación, estas cadenas se entrecruzan con puentes peptídicos que crean una malla rígida que recubre la bacteria. La construcción de las cadenas y el entrecruzamiento están catalizados por enzimas específicas (p. ej., transpeptidasas, transglucosilasas, carboxipeptidasas) que son miembros de una gran familia de **serina proteasas.** Estas enzimas reguladoras reciben también la denominación de **proteínas fijadoras de penicilina** (**PBP**, *penicillin-binding proteins*), porque son las dianas de los antibióticos β-lactámicos. Cuando las bacterias en crecimiento quedan expuestas a estos antibióticos, el antibiótico en cuestión se une a PBP específicas de la pared celular bacteriana e inhibe el ensamblaje de las cadenas de peptidoglucano. Esto, a su vez, activa autolisinas que degradan la pared celular, lo que da lugar a la muerte de la célula bacteriana. Así, los antibióticos β-lactámicos actúan como agentes bactericidas.

Las bacterias pueden hacerse resistentes a los antibióticos β-lactámicos por tres mecanismos generales: 1) la disminución de la concentración del antibiótico en la diana de la pared celular; 2) la disminución de la unión del antibiótico a la PBP, y 3) la hidrólisis del antibiótico por enzimas bacterianas, **β-lactamasas.** El primer mecanismo de resistencia se observa solamente en bacterias gramnegativas. Las bacterias gramnegativas poseen una membrana externa que recubre la capa de peptidoglucano. La penetración de los antibióticos β-lactámicos en el interior de los bacilos gramnegativos requiere el paso a través de unos poros en esta membrana externa. Los cambios en las proteínas **(porinas)** que forman las paredes de los poros pueden alterar el tamaño del orificio del poro o la carga de estos canales y dar lugar a la exclusión del antibiótico. Además, un flujo o bombeo de salida activo del antibiótico puede disminuir la concentración de antibiótico en la célula.

También puede adquirirse resistencia por modificación de la unión del antibiótico β-lactámico a la PBP. Esta modificación puede estar mediada por: 1) una hiperproducción de PBP (fenómeno infrecuente); 2) la adquisición de una nueva PBP (p. ej., resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*), o 3) la modificación de una PBP existente por recombinación (p. ej., resistencia a penicilina en *Streptococcus pneumoniae*) o una mutación puntual (resistencia a penicilina en *Enterococcus faecium*).

Por último, las bacterias pueden producir **β-lactamasas** que inactivan los antibióticos β-lactámicos. Es interesante señalar que las β-lactamasas pertenecen a la misma familia de serina proteasas que las PBP. Se han descrito más de 200 β-lactamasas diferentes. Algunas son específicas de penicilinas (es decir, penicilinasas), cefalosporinas (es decir, cefalosporinasas) o carbapenémicos (es decir, carbapenemasas), mientras que otras tienen una amplia gama de actividad, que incluyen algunas que son capaces de inactivar la mayoría de los antibióticos β-lactámicos. Queda fuera del ámbito de este capítulo una discusión exhaustiva de las β-lactamasas; sin embargo, unos breves comentarios resultan pertinentes para comprender las limitaciones de los antibióticos β-lactámicos. Por medio de un esquema de clasificación, las β-lactamasas han sido separadas en cuatro clases (A a D). Las β-lactamasas de clase A más comunes son SHV-1 y TEM-1, penicilinasas que se encuentran en bacilos gramnegativos comunes (p. ej., *Escherichia, Klebsiella*), con una mínima actividad contra las cefalosporinas. Por desgracia, sencillas mutaciones puntuales en los genes que codifican estas enzimas han creado β-lactamasas con actividad contra todas las penicilinas y cefalosporinas. Estas β-lactamasas reciben la denominación de **β-lactamasas de espectro extendido** y son particularmente

problemáticas, porque la mayoría son codificadas en plásmidos que pueden ser transferidos de un microorganismo a otro. Las β-lactamasas de clase B son metaloenzimas dependientes de zinc que poseen un amplio espectro de actividad contra todos los antibióticos β-lactámicos, incluidas las cefamicinas y los carbapenémicos. Las **β-lactamasas de clase C** son principalmente cefalosporinasas que son codificadas en el cromosoma bacteriano. Por lo general, la expresión de estas enzimas está reprimida, aunque este hecho puede verse alterado por exposición a ciertos antibióticos β-lactámicos «inductores» o por mutaciones en los genes que controlan la expresión de las enzimas. La expresión de esta clase de β-lactamasas es particularmente problemática, porque son activas contra las cefalosporinas de espectro expandido más potentes. Las β-lactamasas de clase D son penicilinasas que se encuentran principalmente en bacilos gramnegativos.

Penicilinas

Las penicilinas (tabla 17.2) son antibióticos muy eficaces con una toxicidad extraordinariamente baja. El compuesto básico es un ácido orgánico con un anillo β-lactámico obtenido a partir del cultivo del hongo *Penicillium chrysogenum*. Si el hongo crece por un proceso de fermentación, se producen grandes cantidades del ácido 6-aminopenicilánico (el anillo β-lactámico se fusiona con un anillo tiazolidínico). La modificación bioquímica de este intermedio produce antibióticos que poseen una mayor resistencia a los ácidos del estómago, una mayor absorción en el tracto gastrointestinal, resistencia a la destrucción por la penicilinasa o un espectro de actividad más amplio que incluye bacterias gramnegativas.

Tabla 17.2

Penicilinas

Antibióticos	Espectro de actividad
Penicilinas naturales: bencilpenicilina (penicilina G), fenoximetilpenicilina (penicilina V)	Activas contra todos los estreptococos β-hemolíticos y la mayoría de las restantes especies; actividad limitada contra estafilococos; activas contra meningococos y la mayoría de los grampositivos anaerobios; escasa actividad contra bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios
Penicilinas resistentes a la penicilinasa: meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina	Similares a las penicilinas naturales, excepto una mayor actividad contra estafilococos
Penicilinas de amplio espectro: ampicilina, amoxicilina	Actividad contra cocos grampositivos equivalente a la de las penicilinas naturales; activas contra algunos bacilos gramnegativos
β-lactámico con inhibidor de β-lactamasa (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam), ceftazidima-avibactam	Actividad similar a los β-lactámicos naturales, más una mejor actividad contra estafilococos productores de β-lactamasa y bacilos gramnegativos seleccionados; no todas las β-lactamasas son inhibidas; la piperacilina-tazobactam y la ceftazidima-avibactam son las combinaciones más activas

La penicilina G es inactivada por el ácido gástrico; por ello, se utiliza principalmente como fármaco intravenoso para el tratamiento de infecciones causadas por un limitado número de microorganismos sensibles. La penicilina V es más resistente al ácido y es la forma oral preferida para el tratamiento de las bacterias sensibles. Las **penicilinas resistentes a la penicilinasa,** como la meticilina y la oxacilina, se emplean para tratar infecciones causadas por estafilococos sensibles. Lamentablemente, la resistencia a este grupo de antibióticos se ha convertido en algo frecuente tanto en las infecciones intrahospitalarias como en las adquiridas en la comunidad (extrahospitalarias) causadas por estafilococos. La ampicilina fue la primera **penicilina de amplio espectro,** aunque el espectro de actividad contra los bacilos gramnegativos se limitaba principalmente a especies de *Escherichia, Proteus* y *Haemophilus*. Se han combinado penicilinas seleccionadas con **inhibidores de las β-lactamasas.** Los inhibidores de las β-lactamasas (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, avibactam) son relativamente inactivos por sí mismos, pero, cuando se combinan con algunas penicilinas (es decir, ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina) o cefalosporinas (p. ej., ceftazidima), son eficaces en el tratamiento de algunas infecciones causadas por bacterias productoras de β-lactamasa. Los inhibidores se unen irreversiblemente a las β-lactamasas bacterianas susceptibles y las inactivan (aunque no todas son fijadas por estos inhibidores), lo que permite que el fármaco acompañante desestructure la síntesis de la pared celular bacteriana.

Cefalosporinas y cefamicinas

Las cefalosporinas (tabla 17.3) son antibióticos β-lactámicos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico (el anillo β-lactámico se fusiona con un anillo dihidrotiazínico) que fue aislado originalmente a partir del hongo *Cephalosporium*. Las cefamicinas están estrechamente relacionadas con las cefalosporinas, excepto que contienen oxígeno en lugar de azufre en el anillo dihidrotiazínico, lo que las hace más estables a la hidrólisis por las β-lactamasas. Las cefalosporinas y las cefamicinas tienen el mismo mecanismo de acción que las penicilinas; sin embargo, tienen un espectro antibacteriano más amplio, son resistentes a muchas β-lactamasas y tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas (p. ej., una mayor semivida).

Tabla 17.3

Ejemplos seleccionados de cefalosporinas y cefamicinas

Antibióticos	Espectro de actividad
Corto espectro (cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefradina)	Actividad equivalente a la de la oxacilina contra bacterias grampositivas; cierta actividad contra gramnegativos (p. ej., *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis*)
Cefalosporinas de espectro expandido (cefaclor, cefuroxima)	Actividad equivalente a la de la oxacilina contra bacterias grampositivas; mejora en la actividad contra gramnegativos para incluir *Enterobacter, Citrobacter* y especies adicionales de *Proteus*
Cefamicinas de espectro expandido (cefotetán, cefoxitina)	Actividad similar a la de las cefalosporinas de espectro expandido pero menos sensibles a β-lactamasas
Amplio espectro (cefixima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima)	Actividad equivalente a la de la oxacilina contra bacterias grampositivas; mejor actividad contra gramnegativos para incluir *Pseudomonas*
Espectro extendido (cefepima, cefpiroma)	Actividad equivalente a la de la oxacilina contra bacterias grampositivas; actividad contra gramnegativos marginalmente mejorada

Las modificaciones bioquímicas en la molécula antibiótica básica dieron lugar a una mejora en la actividad y en las propiedades farmacocinéticas. Las cefalosporinas poseen una mayor actividad contra bacterias gramnegativas que las penicilinas. Esta actividad, a su vez, varía entre las diferentes «generaciones» de las cefalosporinas. La actividad de los antibióticos de primera generación de **corto espectro** queda restringida principalmente a especies de *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis* y cocos grampositivos sensibles a oxacilina. Muchos de los antibióticos de segunda generación de **espectro expandido** poseen una actividad adicional contra *Haemophilus influenzae* y especies de *Enterobacter, Citrobacter* y *Serratia,* y algunos anaerobios, como *Bacteroides fragilis.* Los antibióticos de tercera generación de **amplio espectro** y los antibióticos de cuarta generación de **espectro extendido** son activos contra la mayoría de las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa.* Los antibióticos de espectro extendido ofrecen la ventaja de una mayor estabilidad frente a las β-lactamasas. Lamentablemente, las bacterias gramnegativas han desarrollado rápidamente resistencia a la mayoría de cefalosporinas y de cefamicinas (principalmente como consecuencia de la producción de β-lactamasas), que ha comprometido de modo significativo el empleo de todos estos agentes.

Carbapenémicos y monobactámicos

Otras clases de antibióticos β-lactámicos (tabla 17.4) son los **carbapenémicos** (p. ej., imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) y los **monobactámicos** (p. ej., aztreonam). Los carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro importantes, ampliamente prescritos, que son activos contra muchos grupos de microorganismos. En cambio, los monobactámicos son antibióticos de corto espectro que son activos solo contra bacterias gramnegativas aerobias. Las bacterias anaerobias y las bacterias grampositivas son resistentes. La ventaja de los antibióticos de corto espectro es que pueden emplearse para tratar infecciones causadas por microorganismos sensibles sin afectar a la población bacteriana protectora normal del paciente. A pesar de esta ventaja, los monobactámicos no se emplean con frecuencia.

Tabla 17.4

Otros antibióticos β-lactámicos

Antibióticos	Espectro de actividad
Carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem)	Antibióticos de amplio espectro activos contra la mayoría de bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias excepto estafilococos resistentes a oxacilina, la mayoría de *Enterococcus faecium* y bacilos gramnegativos seleccionados (p. ej., algunas *Burkholderia, Stenotrophomonas,* algunas *Pseudomonas*)
Monobactámicos (aztreonam)	Activos contra bacilos gramnegativos aerobios seleccionados pero inactivos contra anaerobios o cocos grampositivos

En los últimos años, se ha vuelto problemática la resistencia a los carbapenémicos mediada por la producción de carbapenemasas. Tal como se ha mencionado anteriormente, las β-lactamasas están separadas en cuatro clases, A a D. Se ha observado la presencia de carbapenemasas de clase A en una amplia gama de bacterias, como *Pseudomonas* y enterobacterias (la más común es la carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* o **KPC**), y hacen que los microorganismos productores de esta carbapenemasa sean resistentes a todos los β-lactámicos, y solo se detecta fiablemente con métodos moleculares para detectar los genes de resistencia. La carbapenemasa de clase B es una metalo-β-lactamasa (requiere zinc para ser activa), se halla ampliamente distribuida en bacterias gramnegativas y tampoco puede ser detectada de modo fiable por las pruebas de sensibilidad convencionales. Los microorganismos productores de carbapenemasas de clase B (la más común es la **metalo-β-lactamasa Nueva Delhi,** nombrada por su origen) son resistentes a la mayoría de los antibióticos β-lactámicos. Por último, las carbapenemasas de clase D se encuentran principalmente en *Acinetobacter* y codifican resistencia a todos los antibióticos β-lactámicos. Este grupo de carbapenemasas es importante, porque por lo general las cepas de *Acinetobacter* productoras de esta carbapenemasa son resistentes a todos los antibióticos con pocas excepciones.

Glucopéptidos

La **vancomicina,** obtenida originalmente de *Streptomyces orientalis,* es un glucopéptido complejo que desestructura la síntesis de peptidoglucano de la pared celular en las bacterias grampositivas en crecimiento. La vancomicina interactúa con los extremos D-alanina-D-alanina de las cadenas laterales del pentapéptido, con lo que interfiere estéricamente en la formación de los puentes entre las cadenas de peptidoglucano. Se emplea la vancomicina en el tratamiento de las infecciones causadas por estafilococos resistentes a la oxacilina y otras bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos β-lactámicos. La vancomicina es inactiva contra las bacterias gramnegativas, porque la molécula es demasiado grande y no puede pasar a través de los poros de la membrana externa y alcanzar el sitio diana del peptidoglucano. Además, algunos microorganismos son intrínsecamente resistentes a la vancomicina (p. ej., *Leuconostoc, Lactobacillus, Pediococcus* y *Erysipelothrix*) porque el pentapéptido termina en D-alanina-D-lactato, que no se une a la vancomicina. También se observa resistencia intrínseca en algunas especies de enterococos que contienen un extremo D-alanina-D-serina (es decir, *E. gallinarum, E. casseliflavus*). Por último, algunas especies de enterococos (sobre todo *E. faecium* y *E. faecalis*) han adquirido resistencia a la vancomicina. Los genes para esta resistencia (sobre todo *vanA* y *vanB*), que median también en cambios en el extremo del pentapéptido, pueden ser transportados en plásmidos y han comprometido seriamente la utilidad de la vancomicina para el tratamiento de las infecciones enterocócicas. Más importante es que el gen relacionado con la resistencia a vancomicina contenido en el interior de un transposón en un plásmido conjugativo de multirresistencia ha sido transferido *in vivo* de *E. faecalis* a *S. aureus* multirresistente. A continuación, el transposón pasó del plásmido de *E. faecalis* y se recombinó e integró en el plásmido de resistencia de *S. aureus*. Se obtuvo así un plásmido de *S. aureus* que codificaba resistencia a β-lactámicos, vancomicina, aminoglucósidos y otros antibióticos (plásmido que podría ser transferido a otros estafilococos por conjugación). Es interesante señalar que estas cepas resistentes de *Staphylococcus* han estado restringidas principalmente a Míchigan; sin embargo, si se generaliza esta resistencia, las implicaciones médicas son profundas.

Lipopéptidos

La **daptomicina,** un lipopéptido cíclico de ocurrencia natural producido por *S. roseosporus,* se une de modo irreversible a la membrana citoplasmática, lo que da lugar a la despolarización de la membrana y a la desestructuración de los gradientes iónicos, lo que lleva a la muerte celular. Posee una potente actividad contra las bacterias grampositivas, pero las bacterias gramnegativas son resistentes a la daptomicina, porque el fármaco no puede penetrar a través de la pared celular a la membrana citoplasmática. La daptomicina posee una buena actividad contra cepas multirresistentes de estafilococos, estreptococos y enterococos (incluidas cepas resistentes a vancomicina).

Polipéptidos

La **bacitracina,** que fue aislada de *Bacillus licheniformis,* es una mezcla de polipéptidos utilizados en productos de aplicación tópica (p. ej., cremas, pomadas, pulverizaciones) para el tratamiento de infecciones cutáneas causadas por bacterias grampositivas (particularmente las causadas por *Staphylococcus* y *Streptococcus* del grupo A). Las bacterias gramnegativas son resistentes a este agente. La bacitracina inhibe la síntesis de la pared celular al interferir en la desfosforilación y en el reciclado del portador lipídico responsable de mover los precursores del peptidoglucano a través de la membrana citoplasmática a la pared celular. Puede dañar también la membrana citoplasmática bacteriana e inhibir la transcripción del ácido ribonucleico (ARN). Lo más probable es que la resistencia al antibiótico esté causada porque el antibiótico no puede penetrar al interior de la célula bacteriana.

Las **polimixinas** son un grupo de polipéptidos cíclicos derivados de *B. polymyxa.* Estos antibióticos se insertan en membranas bacterianas como detergentes, interactuando con los lipopolisacáridos y los fosfolípidos de la membrana externa, lo que produce una mayor permeabilidad de la célula y en último término su muerte. Las **polimixinas B** y **E (colistina)** son capaces de causar una importante nefrotoxicidad. Por ello, su empleo se limitó históricamente al tratamiento de infecciones localizadas como otitis externa, infecciones oculares e infecciones cutáneas provocadas por microorganismos sensibles. Sin embargo, dado que algunos microorganismos como las bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas son sensibles solamente a la colistina, se emplea este antibiótico actualmente con frecuencia para tratar algunas infecciones sistémicas. Por desgracia, la resistencia a la colistina también se está generalizando, lo que hace que estos microorganismos sean resistentes a casi todos los antibióticos.

Isoniazida, etionamida, etambutol y cicloserina

La isoniazida, la etionamida, el etambutol y la cicloserina son antibióticos activos sobre la pared celular que se utilizan en el tratamiento de las infecciones micobacterianas. La **isoniazida** (hidrazida del ácido isonicotínico [INH]) es bactericida contra las micobacterias que se replican activamente. Aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto, la síntesis de ácido micólico se ve afectada (quedan desestructuradas la desaturación de los ácidos grasos de cadena larga y la elongación de los ácidos grasos y de los hidroxilípidos). La **etionamida,** un derivado de la INH, bloquea también la síntesis del ácido micólico. El **etambutol** interfiere en la síntesis del arabinogalactano en la pared celular, y la **cicloserina** inhibe dos enzimas, la D-alanina-D-alanina sintetasa y la alanina racemasa, que catalizan la síntesis de la pared celular. La resistencia a estos cuatro antibióticos es consecuencia principalmente de una menor captación del fármaco en el interior de la célula bacteriana o de una alteración de los sitios diana.

Inhibición de la síntesis de proteínas

La acción principal de los agentes en la segunda clase más importante de antibióticos es la inhibición de la síntesis de proteínas (v. tabla 17.1).

Aminoglucósidos

Los antibióticos aminoglucósidos (tabla 17.5) constan de aminoazúcares unidos por medio de enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. La estreptomicina, la neomicina, la kanamicina y la tobramicina fueron aisladas originalmente de especies de *Streptomyces*, y la gentamicina y la sisomicina fueron aisladas de especies de *Micromonospora*. La amikacina y la netilmicina son derivados sintéticos de la kanamicina y la sisomicina, respectivamente. Estos antibióticos ejercen su acción al pasar a través de la membrana externa bacteriana (en bacterias gramnegativas), la pared celular y la membrana citoplasmática al citoplasma, en donde inhiben la síntesis de proteínas al unirse de modo irreversible a las proteínas ribosómicas 30S. Esta unión a los ribosomas tiene dos efectos: producción de proteínas aberrantes como consecuencia de una lectura errónea del ARN mensajero (ARNm) y la interrupción de la síntesis de proteínas al producir la liberación prematura del ribosoma del ARNm.

Tabla 17.5

Inhibidores de la síntesis de proteínas

Antibióticos	Espectro de actividad
Aminoglucósidos (estreptomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina)	Utilizados principalmente para tratar infecciones por bacilos gramnegativos; la kanamicina posee una actividad limitada; la tobramicina es ligeramente más activa que la gentamicina contra *Pseudomonas;* la amikacina es la más activa; la estreptomicina y la gentamicina combinadas con un antibiótico activo en la síntesis de la pared celular para tratar infecciones enterocócicas; la estreptomicina es activa contra micobacterias y bacilos gramnegativos seleccionados
Aminociclitol (espectinomicina)	Activo contra *Neisseria gonorrhoeae*
Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)	Antibióticos de amplio espectro activos contra bacterias grampositivas y algunas gramnegativas (*Neisseria,* algunas enterobacterias), micoplasmas, clamidias y rickettsias
Glicilciclinas (tigeciclina)	Espectro similar al de las tetraciclinas pero más activas contra bacterias gramnegativas y micobacterias de crecimiento rápido
Oxazolidinona (linezolid)	Activa contra *Staphylococcus* (incluidas cepas resistentes a meticilina e intermedias a vancomicina), *Enterococcus, Streptococcus,* bacilos grampositivos y *Clostridium* y cocos anaerobios; no activa contra bacterias gramnegativas
Macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina, roxitromicina)	Antibióticos de amplio espectro activos contra bacterias grampositivas y algunas gramnegativas, *Neisseria, Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, Chlamydophila, Treponema* y *Rickettsia;* la claritromicina y la azitromicina son activas contra algunas micobacterias
Cetólidos (telitromicina)	Antibióticos de amplio espectro con actividad similar a la de los macrólidos; activos contra algunos estafilococos y enterococos resistentes a macrólidos
Lincosamida (clindamicina)	Actividad de amplio espectro contra cocos grampositivos aerobios y anaerobios
Estreptograminas (quinupristina-dalfopristina)	Principalmente activas contra bacterias grampositivas; buena actividad contra estafilococos sensibles y resistentes a meticilina, estreptococos, *Enterococcus faecium* sensible y resistente a vancomicina (sin actividad contra *E. faecalis*), *Haemophilus, Moraxella* y anaerobios (incluido *Bacteroides fragilis*); no activas contra enterobacterias u otros bacilos gramnegativos

Los aminoglucósidos son bactericidas por su capacidad para unirse irreversiblemente a los ribosomas y se utilizan comúnmente para tratar infecciones graves causadas por bacilos gramnegativos (p. ej., enterobacterias, *Pseudomonas, Acinetobacter*) y algunos microorganismos grampositivos. La penetración a través de la membrana citoplasmática es un proceso aeróbico que requiere energía; por tanto, los anaerobios son resistentes a los aminoglucósidos y los microorganismos sensibles en un ambiente de anaerobiosis (p. ej., absceso) no responden al tratamiento. Los estreptococos y los enterococos son resistentes a los aminoglucósidos porque los aminoglucósidos no penetran a través de la pared celular de estas bacterias. El tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos requiere la coadministración de un aminoglucósido con un inhibidor de la síntesis de la pared celular (p. ej., penicilina, ampicilina, vancomicina) que facilite la captación del aminoglucósido.

Los antibióticos de esta clase utilizados con mayor frecuencia son la **amikacina,** la **gentamicina** y la **tobramicina.** Los tres aminoglucósidos se utilizan para tratar infecciones sistémicas causadas por bacterias gramnegativas sensibles. La **amikacina** posee la mejor actividad y con frecuencia se reserva para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas que son resistentes a la gentamicina y a la tobramicina. La **estreptomicina** no está fácilmente disponible, pero se ha empleado para el tratamiento de la tuberculosis, la tularemia y las infecciones causadas por estreptococos o enterococos resistentes a gentamicina (en combinación con una penicilina).

La resistencia a la acción antibacteriana de los aminoglucósidos puede desarrollarse de cuatro modos distintos: 1) mutación del sitio de unión en el ribosoma; 2) menor captación del antibiótico al interior de la célula bacteriana; 3) mayor expulsión del antibiótico de la célula, o 4) modificación enzimática del antibiótico. El mecanismo de resistencia más común es la modificación enzimática de los aminoglucósidos. Se lleva a cabo por la acción de fosfotransferasas (aminoglucósido fosfotransferasas; siete descritas), adeniltransferasas (adenina nucleótido translocasas; cuatro descritas) y acetiltransferasas (acetil-CoA carboxilasas; cuatro descritas) en los grupos amino e hidroxilo del antibiótico. Las diferencias en la actividad antibacteriana entre los aminoglucósidos vienen determinadas por su relativa susceptibilidad a estas enzimas. Los otros mecanismos por los que las bacterias pueden

desarrollar resistencia a los aminoglucósidos son relativamente infrecuentes. La resistencia causada por alteración del ribosoma bacteriano requiere la mutación sistemática de múltiples copias de los genes ribosómicos que existen en la célula bacteriana. La resistencia causada por una inhibición en el transporte del antibiótico al interior de la célula bacteriana se observa en ocasiones en *Pseudomonas,* pero se da con mayor frecuencia en bacterias anaerobias. Este mecanismo origina una resistencia cruzada de bajo nivel a todos los aminoglucósidos. Se produce un eflujo activo de los aminoglucósidos solo en bacterias gramnegativas, y rara vez se observa.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas (v. tabla 17.5) son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que inhiben la síntesis proteica en las bacterias al unirse de modo reversible a las subunidades ribosómicas 30S, bloqueando de este modo la unión del aminoacil-ARN de transferencia (ARNt) al complejo ribosoma 30S-ARNm. Las tetraciclinas (es decir, **tetraciclina, doxiciclina, minociclina**) son eficaces en el tratamiento de las infecciones causadas por especies de *Chlamydia, Mycoplasma* y *Rickettsia* y otras bacterias grampositivas y gramnegativas seleccionadas. Todas las tetraciclinas poseen un espectro de actividad similar, y las diferencias principales entre los antibióticos son sus propiedades farmacocinéticas (la doxiciclina y la minociclina se absorben fácilmente y tienen una semivida prolongada). La resistencia a las tetraciclinas puede originarse a partir de una menor penetración del antibiótico en el interior de la célula bacteriana, un eflujo activo del antibiótico fuera de la célula, una alteración del sitio diana ribosómico o una modificación enzimática del antibiótico. Las mutaciones en el gen cromosómico que codifica la proteína porina de la membrana externa, OmpF, pueden llevar a una resistencia de bajo nivel a las tetraciclinas, así como a otros antibióticos (p. ej., β-lactámicos, quinolonas, cloranfenicol).

Los investigadores han identificado una variedad de genes en diferentes bacterias que controlan el eflujo activo de las tetraciclinas fuera de la célula. Esta es la causa de resistencia más común. La resistencia a las tetraciclinas puede ser consecuencia también de la producción de proteínas similares a factores de elongación que protegen el ribosoma 30S. Cuando así sucede, el antibiótico puede aún unirse al ribosoma, pero no se desestructura la síntesis proteica.

Glicilclinas

La **tigeciclina,** el primer compuesto representativo de esta nueva clase de antibióticos, es un derivado semisintético de la minociclina. Inhibe la síntesis de proteínas del mismo modo que las tetraciclinas. La tigeciclina tiene una mayor afinidad de unión por el ribosoma y se ve menos afectada por el eflujo o la modificación enzimática. Posee un espectro de actividad amplio contra bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias, aunque por lo general *Proteus, Morganella, Providencia* y *P. aeruginosa* son resistentes.

Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son una clase de antibióticos de corto espectro, y el **linezolid** es el agente utilizado en la actualidad. El linezolid bloquea el comienzo de la síntesis de proteínas al interferir en la formación del complejo de iniciación que consta de ARNt, ARNm y el ribosoma. El fármaco se une a la subunidad ribosómica 50S, que distorsiona el sitio de unión para el ARNt, inhibiendo de este modo la formación del complejo de iniciación 70S. Por este mecanismo singular, no se produce resistencia cruzada con otros inhibidores de proteínas. El linezolid posee actividad contra todos los estafilococos, estreptococos y enterococos (incluidas las cepas resistentes a penicilinas, vancomicina y aminoglucósidos). Por la dificultad de tratar los enterococos multirresistentes, el empleo del linezolid se reserva generalmente para estas infecciones, aunque se conoce el desarrollo de resistencias.

Cloranfenicol

El **cloranfenicol** posee un amplio espectro antibacteriano similar al de la tetraciclina, pero no se utiliza apenas en los Estados Unidos. La razón en relación con este empleo limitado es que además de interferir en la síntesis proteica bacteriana, desestructura la síntesis de proteínas en las células de la médula ósea humana y puede producir discrasias sanguíneas, como anemia aplásica. El cloranfenicol ejerce su efecto bacteriostático al unirse de modo reversible al complejo peptidil transferasa de la subunidad ribosómica 50S, bloqueando la elongación peptídica. Se observa resistencia al cloranfenicol en bacterias productoras de cloranfenicol acetiltransferasa de codificación plasmídica, que cataliza la acetilación del grupo 3-hidroxi del cloranfenicol. El producto es incapaz de unirse a la subunidad 50S. Con menor frecuencia, las mutaciones cromosómicas alteran las proteínas porinas de la membrana externa, lo que hace que los bacilos gramnegativos sean menos permeables.

Macrólidos

La **eritromicina**, derivada de *S. erythreus,* es el antibiótico macrólido modelo (v. tabla 17.5). La estructura básica de esta clase de antibióticos es un anillo lactónico macrocíclico unido a dos azúcares, desosamina y cladinosa. La modificación de la estructura macrólida llevó al desarrollo de la **azitromicina,** la **claritromicina** y la **roxitromicina.** Los macrólidos ejercen su efecto al unirse de modo reversible al ARN ribosómico (ARNr) 23S de la subunidad ribosómica 50S, que bloquea la elongación polipeptídica. Lo más frecuente es que la resistencia a los macrólidos se origine de la metilación del ARNr 23S, impidiendo la unión por el antibiótico. Otros mecanismos de resistencia son la inactivación de los macrólidos por enzimas (p. ej., esterasas, fosforilasas, glucosidasa) o mutaciones en el ARNr 23S y en las proteínas ribosómicas. Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos con un amplio espectro de actividad. Se han empleado en el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por especies de *Mycoplasma, Legionella* y *Chlamydia,* así como en el tratamiento de infecciones provocadas por especies de *Campylobacter* y bacterias grampositivas en pacientes alérgicos a la penicilina. La mayoría de las bacterias gramnegativas son resistentes a los macrólidos. También se han utilizando la azitromicina y la claritromicina en el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias (p. ej., complejo *Mycobacterium avium*).

Cetólidos

Los cetólidos son derivados semisintéticos de la eritromicina, modificados para aumentar la estabilidad en medio ácido. En la actualidad, la **telitromicina** es el único cetólido disponible en Estados Unidos. Al igual que los macrólidos, la telitromicina se une a la subunidad ribosómica 50S y bloquea la síntesis de proteínas. Actualmente su utilización queda restringida al tratamiento de la neumonía extrahospitalaria. Es activa contra *S. pneumoniae, Legionella, Mycoplasma y Chlamydia,* pero su utilización queda limitada por su toxicidad asociada.

Clindamicina

La **clindamicina** (de la familia de los antibióticos de la lincosamida) es un derivado de la lincomicina, que fue aislada originalmente de *S. lincolnensis.* Al igual que el cloranfenicol y los macrólidos, la clindamicina bloquea la elongación proteica al unirse al ribosoma 50S. Inhibe la peptidil transferasa al interferir en la unión del complejo aminoácido-acil-ARNt. La clindamicina es activa contra los estafilococos y bacilos gramnegativos anaerobios, pero es generalmente inactiva contra las bacterias gramnegativas aerobias. La metilación del ARNr 23S es el origen de la resistencia bacteriana. Dado que tanto la eritromicina como la clindamicina pueden inducir esta resistencia enzimática (también de mediación plasmídica), se observa resistencia cruzada entre estas dos clases de antibióticos.

Estreptograminas

Las estreptograminas son una clase de péptidos cíclicos producidos por especies de *Streptomyces*. Estos antibióticos se administran en forma de combinación de dos componentes, estreptograminas del grupo A y del grupo B, que actúan sinérgicamente para inhibir la síntesis proteica. El antibiótico actualmente disponible de esta clase es la **quinupristina-dalfopristina.** La dalfopristina se une a la subunidad ribosómica 50S e induce un cambio en la conformación que facilita la unión de la quinupristina. La dalfopristina previene la elongación de la cadena peptídica, y la quinupristina da comienzo a una liberación prematura de las cadenas peptídicas del ribosoma. Este fármaco de combinación es activo contra estafilococos, estreptococos y *E. faecium* (pero no *E. faecalis*). El empleo del antibiótico ha quedado restringido principalmente al tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina.

Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Quinolonas

Las quinolonas (tabla 17.6) son una de las clases de antibióticos más utilizados. Son agentes quimioterapéuticos sintéticos que inhiben la topoisomerasa de tipo II (girasa) en el ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano o la topoisomerasa de tipo IV, que se requieren para la replicación, recombinación y reparación del ADN. La subunidad girasa A del ADN es la principal diana quinolónica en las bacterias gramnegativas, mientras que la topoisomerasa de tipo IV es la principal diana en las bacterias grampositivas. La primera quinolona utilizada en la práctica clínica fue el **ácido nalidíxico.** Se empleó este fármaco para tratar infecciones del tracto urinario causadas por una variedad de bacterias gramnegativas, pero se desarrolló con rapidez resistencia a este fármaco, por lo que dejó de utilizarse. Este fármaco ha sido reemplazado en la actualidad por quinolonas más modernas y más activas, como el **ciprofloxacino,** el **levofloxacino** y el **moxifloxacino.** La modificación de los dos anillos del núcleo conduce a las nuevas quinolonas (denominadas *fluoroquinolonas*). Estos antibióticos poseen una excelente actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque puede desarrollarse resistencia rápidamente en *Pseudomonas,* estafilococos resistentes a oxacilina y enterococos. En particular, las quinolonas más modernas de espectro extendido poseen una actividad significativa contra bacterias grampositivas.

Tabla 17.6

Quinolonas

Antibióticos	Espectro de actividad
Corto espectro (ácido nalidíxico)	Activo contra bacilos gramnegativos seleccionados; carece de utilidad la actividad contra grampositivos
Amplio espectro (ciprofloxacino, levofloxacino)	Antibióticos de amplio espectro con actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas
Espectro extendido (moxifloxacino)	Antibióticos de amplio espectro con mejora en la actividad contra bacterias grampositivas (sobre todo estreptococos y enterococos) comparados con las primeras quinolonas; actividad contra bacilos gramnegativos similar a la del ciprofloxacino y quinolonas relacionadas

La resistencia a las quinolonas está mediada por mutaciones cromosómicas en los genes estructurales de la ADN girasa y en la topoisomerasa de tipo IV. Otros mecanismos incluyen una menor captación del fármaco causada por mutaciones en los genes reguladores de la permeabilidad bacteriana y una hiperexpresión de bombas de eflujo que de modo activo eliminan el fármaco. Cada uno de estos mecanismos está principalmente mediado por el cromosoma.

Rifampicina y rifabutina

La **rifampicina,** un derivado semisintético de la rifamicina B producida por *S. mediterranei,* se une a la ARN polimerasa dependiente del ADN e inhibe la iniciación de la síntesis de ARN. La rifampicina es bactericida para *M. tuberculosis* y es muy activa contra cocos grampositivos aerobios, incluidos estafilococos y estreptococos.

Dado que la resistencia se puede desarrollar rápidamente, por lo general la rifampicina se combina con uno o más antibióticos eficaces. La resistencia a rifampicina en bacterias grampositivas es consecuencia de una mutación en el gen cromosómico que codifica la subunidad β de la ARN polimerasa. Las bacterias gramnegativas son resistentes intrínsecamente a la rifampicina, por la menor captación del antibiótico hidrófobo. La **rifabutina,** un derivado de la rifamicina, posee un modo y espectro de actividad similar. Es particularmente activa contra *M. avium.*

Metronidazol

El **metronidazol** fue originalmente introducido como agente oral para el tratamiento de la vaginitis por *Trichomonas*. Sin embargo, también se observó que era eficaz en el tratamiento de la amebiasis, la giardiasis y las infecciones bacterianas graves causadas por anaerobios (incluidas las causadas por *B. fragilis*). El metronidazol carece de actividad significativa contra bacterias aerobias o anaerobias facultativas. Las propiedades antimicrobianas del metronidazol se originan de la reducción del grupo nitro por la nitrorreductasa bacteriana, con lo que se producen compuestos citotóxicos que desestructuran el ADN del huésped. La resistencia se origina por una menor captación del antibiótico o por la eliminación de compuestos citotóxicos antes de que puedan actuar con el ADN del huésped.

Antimetabolitos

Las **sulfamidas** son antimetabolitos que compiten con el ácido *p*-aminobenzoico, con lo que se impide la síntesis del ácido fólico requerido por ciertos microorganismos. Dado que los mamíferos no sintetizan ácido fólico (requerido como vitamina), las sulfamidas no interfieren en el metabolismo celular de los mamíferos. La **trimetoprima** es otro antimetabolito que interfiere con el metabolismo del ácido fólico al inhibir la dihidrofolato reductasa, con lo que se impide la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Esta inhibición bloquea la formación de timidina, algunas purinas, metionina y glicina. La trimetoprima se combina comúnmente con el sulfametoxazol para producir una combinación sinérgica activa en dos etapas en la síntesis del ácido fólico. La **dapsona** y el ácido ***p*-aminosalicílico** también son antifolatos cuya utilidad ha sido demostrada en el tratamiento de infecciones micobacterianas.

Las sulfamidas son eficaces contra una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos, como *Nocardia, Chlamydia* y algunos protozoos. Las sulfamidas de acción corta, como el sulfisoxazol, se encuentran entre los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones agudas del tracto urinario causadas por bacterias sensibles, como *E. coli.* La combinación trimetoprima-sulfametoxazol es eficaz contra una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos y es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones agudas y crónicas del tracto urinario. La combinación también es eficaz en el tratamiento de las infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii,* las infecciones bacterianas de vías respiratorias bajas, la otitis media y la gonorrea no complicada.

La resistencia a estos antibióticos puede originarse por distintos mecanismos. Las bacterias como *Pseudomonas* son resistentes a consecuencia de barreras de permeabilidad. Una menor afinidad de la dihidrofolato reductasa puede ser el origen de la resistencia a la trimetoprima. Además, las bacterias que utilizan timidina exógena (p. ej., enterococos) también son intrínsecamente resistentes.

Otros antibióticos

La **clofazimina** es un antibiótico lipófilo que se une al ADN micobacteriano. Es muy activo contra *M. tuberculosis,* es el fármaco de primera línea en el tratamiento de las infecciones por *M. leprae* y ha sido recomendado como antibiótico secundario en el tratamiento de las infecciones causadas por otras especies micobacterianas.

La **pirazinamida (PZA)** es activa contra *M. tuberculosis* a pH bajo, como el que se encuentra en los fagolisosomas. La forma activa de este antibiótico es el ácido pirazinoico, que se produce cuando se hidroliza la PZA en el hígado. Se desconoce el mecanismo por el cual la PZA ejerce su efecto.

Bibliografía

Bryskier A. *Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2005.

Jorgensen J, Pfaller M. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Kucers A, Bennett NM. *The use of Antibiotics: a Comprehensive Review with Clinical Emphasis*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott; 1989.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.

Preguntas

1. Describa el modo de acción de los siguientes antibióticos: penicilina, vancomicina, isoniazida, gentamicina, tetraciclina, eritromicina, polimixina, ciprofloxacino y sulfametoxazol.
2. Nombre los tres mecanismos utilizados por las bacterias para hacerse resistentes a los antibióticos β-lactámicos. ¿Cuál es el mecanismo responsable de la resistencia a la oxacilina en *Staphylococcus*? ¿De la resistencia al imipenem en *Pseudomonas*? ¿De la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae*?
3. ¿Por qué tres mecanismos han desarrollado los microorganismos resistencia a los aminoglucósidos?
4. ¿Qué mecanismo es responsable de la resistencia a las quinolonas?
5. ¿En qué se diferencian la trimetoprima y las sulfamidas en su modo de acción?

18: *Staphylococcus* y cocos grampositivos relacionados

Un marinero de 26 años acude al médico de la base con lesiones grandes llenas de pus rodeadas por eritema en ambas piernas. Se sospecha una infección por *Staphylococcus aureus*.

1. ¿Qué propiedades estructurales son singulares de esta especie de *Staphylococcus*?
2. ¿De qué modo las citotoxinas producidas por este microorganismo producen las manifestaciones clínicas observadas en este paciente?
3. Se describen tres toxinas distintas adicionales en cepas de *S. aureus*. ¿Qué enfermedades se asocian con estas toxinas?
4. ¿A qué clase de antibióticos importantes es común en la actualidad la resistencia en infecciones extrahospitalarias por *S. aureus*?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Staphylococcus aureus

Palabras clave

Coagulasa, citotoxinas, toxinas exfoliativas, enterotoxinas, toxina del síndrome del *shock* tóxico, SARM.

Biología y virulencia

- Cocos grampositivos catalasa-positivos dispuestos en grupos.
- Las especies se caracterizan por la presencia de coagulasa, proteína A y ácido ribitol teicoico específico de cada especie con residuos de *N*-acetilglucosamina («polisacárido A»).
- Los factores de virulencia consisten en componentes estructurales que facilitan la adherencia a los tejidos del huésped e impiden la fagocitosis, y una variedad de toxinas y enzimas hidrolíticas (v. tabla 18.3).
- Las infecciones intrahospitalarias y extrahospitalarias por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) suponen un problema importante a escala mundial.

Epidemiología

- Flora normal en la piel humana y en las superficies mucosas.
- Los microorganismos pueden sobrevivir sobre superficies secas durante períodos prolongados (debido a la capa de peptidoglucanos engrosada y a la ausencia de membrana externa).
- Transmisión de persona a persona mediante contacto directo o exposición a fómites contaminados (p. ej., ropa de cama, vestimenta).
- Los factores de riesgo son la presencia de un cuerpo extraño (p. ej., esquirlas, suturas, prótesis, catéteres), procedimientos quirúrgicos previos y uso de antibióticos que suprimen la flora microbiana normal.
- Entre los pacientes con riesgo de enfermedades específicas están los lactantes (síndrome de la piel escaldada), los niños pequeños con una higiene personal deficiente (impétigo y otras infecciones cutáneas), pacientes con catéteres intravasculares (bacteriemia y endocarditis) o derivaciones (meningitis) y pacientes con compromiso de la función pulmonar o un antecedente de infección respiratoria viral (neumonía).
- El SARM es actualmente la causa más frecuente de infecciones de piel y partes blandas extrahospitalarias.

Enfermedades

- Las enfermedades abarcan aquellas mediadas por toxinas (intoxicación alimentaria, síndrome del *shock* tóxico y síndrome de la piel escaldada), enfermedades piógenas (impétigo, foliculitis, forúnculos, ántrax e infecciones de heridas) y otras enfermedades sistémicas.

Diagnóstico

- El microscopio es útil para las infecciones piógenas, pero no para las infecciones sanguíneas ni para las mediadas por toxinas.
- Los estafilococos crecen rápidamente cuando se cultivan en medios no selectivos.
- Se pueden utilizar medios selectivos (p. ej., agar cromogénico, agar manitol-sal) para recuperar *Staphylococcus aureus* en muestras contaminadas.
- Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son de utilidad para el cribado de pacientes portadores de *S. aureus* sensible a meticilina y SARM.
- *S. aureus* puede identificarse mediante pruebas bioquímicas (p. ej., coagulasa), sondas moleculares o espectrometría de masas.

Tratamiento, prevención y control

- Las infecciones localizadas se tratan mediante incisión y drenaje; en las infecciones sistémicas está indicada la terapia antibiótica.
- El tratamiento empírico debe constar de antibióticos activos contra cepas de SARM.
- La terapia oral puede constar de trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina o minociclina, clindamicina o linezolid; la vancomicina es el fármaco de elección para el tratamiento intravenoso, y como alternativas aceptables pueden usarse daptomicina, tigeciclina o linezolid.
- El tratamiento es sintomático en los pacientes con intoxicación alimentaria (aunque debe identificarse la fuente de la infección para que puedan adoptarse los procedimientos preventivos adecuados).
- Una limpieza correcta de las heridas y el uso de desinfectantes ayuda a prevenir las infecciones.
- Un lavado meticuloso de las manos y el recubrimiento de la piel expuesta ayuda a que el personal médico prevenga la adquisición de infecciones o la propagación a otros pacientes.

Staphylococcus coagulasa negativo

Palabras clave

Oportunistas, capa de limo, subagudo.

Biología y virulencia

- Cocos grampositivos catalasa-positivos y coagulasa-negativos dispuestos en grupos.
- Relativamente avirulentos, aunque la producción de una capa de «limo» les permite adherirse a cuerpos extraños (p. ej., catéteres, injertos, prótesis valvulares y articulares, derivaciones) y protegerse de la fagocitosis y los antibióticos.

Epidemiología

- Flora humana normal en la piel y las superficies mucosas.
- Los microorganismos pueden sobrevivir sobre superficies secas durante períodos prolongados.
- Transmisión de persona a persona mediante contacto directo o con la exposición a fómites contaminados, aunque la mayoría de las infecciones se producen con los propios microorganismos del paciente.
- Los pacientes están expuestos a riesgo ante la existencia de un cuerpo extraño.
- Los microorganismos son ubicuos, de modo que no existen limitaciones geográficas ni estacionales.

Enfermedades

- Las enfermedades abarcan endocarditis subaguda, infecciones de cuerpos extraños e infecciones del tracto urinario.

Diagnóstico

- El mismo que en las infecciones por *S. aureus*.

Tratamiento, prevención y control

- Los antibióticos de elección son oxacilina (u otras penicilinas resistentes a penicilasa) o vancomicina en caso de cepas resistentes a oxacilina.
- Para que el tratamiento tenga éxito normalmente es preciso retirar el cuerpo extraño.
- Es preciso tratar con rapidez la endocarditis o las infecciones de las derivaciones para evitar daños tisulares adicionales o la formación de inmunocomplejos.

Los cocos grampositivos son un grupo heterogéneo de bacterias. Las características que tienen en común son su forma esférica, su reacción a la tinción de Gram y la ausencia de endosporas. La presencia o ausencia de actividad **catalasa** es una prueba sencilla que se utiliza para subdividirlas en varios géneros. Las catalasas son enzimas que convierten **peróxido de hidrógeno** en agua y oxígeno. El género aerobio catalasa-positivo más importante es *Staphylococcus* (comentado en este capítulo), mientras que los géneros aerobios catalasa-negativos más importantes son *Streptococcus* y *Enterococcus,* que se comentan en el capítulo siguiente.

El nombre del género *Staphylococcus* se refiere a que estos cocos grampositivos se desarrollan en un patrón que recuerda a un racimo de uvas (fig. 18.1 y tabla 18.1); sin embargo, los microorganismos presentes en muestras clínicas suelen aparecer como células aisladas, en pares o en cadenas cortas. La mayoría de los estafilococos tiene un diámetro de entre 0,5 y 1,5 µm, y son capaces de crecer en distintas condiciones: aeróbica y anaeróbicamente, en presencia de una elevada concentración de sal (p. ej., cloruro de sodio al 10%) y a temperaturas de 18-40 °C. En la actualidad, el género comprende más de 80 especies y subespecies, muchas de las cuales se encuentran en la piel y las mucosas del ser humano. Algunas especies se encuentran comúnmente en nichos muy específicos. Por ejemplo, *S. aureus* coloniza las narinas anteriores, *S. capitis* crece en regiones con glándulas sebáceas (como la frente) y *S. haemolyticus* y *S. hominis* se hallan en zonas dotadas de glándulas apocrinas (como la axila). Los estafilococos conforman un importante grupo de patógenos en el ser humano y originan un amplio espectro de enfermedades sistémicas que pueden poner en peligro la vida, infecciones de la piel, partes blandas, los huesos y el aparato genitourinario (tabla 18.2). Las especies que se asocian con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano son ***S. aureus*** (el miembro más virulento y mejor conocido del género), ***S. epidermidis, S. haemolyticus, S. lugdunensis*** y ***S. saprophyticus.*** **SARM** es importante porque produce graves infecciones en pacientes hospitalizados y también de forma extrahospitalaria en niños y adultos previamente sanos. Las colonias de *S. aureus* pueden tener un color amarillo o dorado por los pigmentos carotenoides que se forman durante su crecimiento y que dan el nombre a la especie. Es la especie más común presente en las personas que produce la enzima **coagulasa**; por consiguiente, esta propiedad es una prueba diagnóstica útil. Cuando se suspende una colonia de *S. aureus* en un tubo con plasma, la coagulasa se une a un factor sérico y el complejo convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que da lugar a un coágulo. Dado que las restantes especies estafilocócicas carecen de la capacidad de producir coagulasa, son conocidas colectivamente como **estafilococos coagulasa- negativos.** Esta es una distinción útil porque los estafilococos coagulasa-negativos son menos virulentos y causan fundamentalmente infecciones oportunistas.

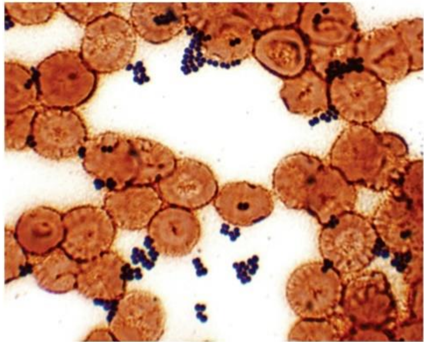


FIG. 18.1 Tinción de Gram de *Staphylococcus* en un hemocultivo.

Tabla 18.1

Estafilococos importantes

Microorganismo	Origen histórico
Staphylococcus	*staphylé,* racimo de uvas; *coccus,* grano o baya (grano en forma de uva)
S. aureus	*aureus,* dorado (dorado o amarillo)
S. epidermidis	*epidermidis,* porción externa de la piel (de la epidermis o la porción externa de la piel)
S. lugdunensis	*Lugdunum,* denominación latina de Lyon, Francia, donde el microorganismo se aisló por primera vez
S. saprophyticus	*sapros,* pútrido; *phyton,* planta (saprofito o que se desarrolla en tejidos muertos)

Tabla 18.2

Especies frecuentes de *Staphylococcus* y sus enfermedades

Microorganismo	Enfermedades
Staphylococcus aureus	Mediadas por toxinas (intoxicación alimentaria, síndrome de la piel escaldada y síndrome del *shock* tóxico); cutáneas (ántrax, foliculitis, forúnculos, impétigo e infección de heridas); otras (bacteriemia, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis y artritis séptica)
S. epidermidis	Bacteriemia; endocarditis; heridas quirúrgicas; infecciones oportunistas de los catéteres, derivaciones y prótesis
S. lugdunensis	Endocarditis
S. saprophyticus	Infecciones del tracto urinario

Fisiología y estructura

Cápsula y capa de limo (capa de polisacáridos)

La capa más externa de la pared celular estafilocócica está recubierta de una **cápsula de polisacárido.** Se han identificado varios serotipos capsulares de *S. aureus*. Los serotipos 1 y 2 se asocian a cápsulas muy gruesas y colonias de aspecto mucoide, pero es raro que produzcan enfermedad en las personas. Por el contrario, los serotipos 5 y 8 son responsables de alrededor del 75% de las infecciones humanas. La cápsula protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos por los leucocitos polimorfonucleares (PMN). La mayoría de los estafilococos producen una biopelícula hidrosoluble laxa (**capa de limo** o **biopelícula**) formada por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos en una cantidad variable. Esta sustancia extracelular une las bacterias a tejidos y cuerpos extraños, como catéteres, injertos, prótesis valvulares y articulares y derivaciones. Esta propiedad es particularmente importante para la supervivencia de los estafilococos coagulasa-negativos, los cuales son relativamente avirulentos.

Peptidoglucano y enzimas asociadas

Es importante comprender la estructura de la pared celular de las bacterias grampositivas, ya que supone la diana de numerosos antibióticos importantes. El **peptidoglucano** representa la mitad de la pared celular en peso, y está formado por capas de cadenas de glucanos construidas con 10 o 12 subunidades alternantes de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina. Las cadenas laterales de oligopéptidos están unidas a las subunidades de ácido *N*-acetilmurámico y se entrecruzan por medio de puentes peptídicos. A diferencia de lo que sucede en las bacterias gramnegativas, la capa de peptidoglucano en los microorganismos grampositivos se compone de **numerosas capas entrecruzadas,** lo que confiere una mayor rigidez a la pared celular. Las **enzimas** que catalizan la construcción de la capa de peptidoglucano se llaman **proteínas ligadoras de penicilina** porque son las dianas para las penicilinas y otros antibióticos β-lactámicos. La resistencia bacteriana a la meticilina y las penicilinas relacionadas con ella viene mediada por la adquisición de un gen (*mec*A y *mec*C) que codifica una nueva proteína ligadora de penicilina, PBP2a, que tiene una baja afinidad por la meticilina y las penicilinas y cefalosporinas relacionadas (consúltese el apartado «Tratamiento, prevención y control» si se desean detalles adicionales). El **gen *mec*A** se localiza en el cromosoma en el casete estafilocócico *mec* (SCC*mec*) y hay múltiples secuencias de genes descritas para este casete. Esta información es importante porque las cepas de **SARM,** que antes se limitaban a infecciones hospitalarias, aparecen actualmente en la comunidad y son responsables de la mayoría de las infecciones estafilocócicas. Aunque inicialmente las cepas intrahospitalarias y extrahospitalarias eran diferentes, las entradas y salidas de los hospitales son un hecho habitual, por lo que ninguna cepa de SARM se encuentra exclusivamente en ninguno de los entornos.

El peptidoglucano posee una actividad de tipo endotoxina, ya que estimula la producción de pirógenos endógenos, la activación del complemento, la formación de interleucina 1 (IL-1) por parte de los monocitos y la agregación de los leucocitos PMN (proceso que origina la formación de abscesos).

Ácidos teicoicos y ácidos lipoteicoicos

Los **ácidos teicoicos** constituyen otro destacado componente de la pared celular. Los ácidos teicoicos son polímeros fosfatados **específicos de especie** que se unen de manera covalente a residuos de ácido *N*-acetilmurámico de la capa de peptidoglucano o a través de una unión lipofílica a la membrana citoplasmática **(ácidos lipoteicoicos).** Aunque los ácidos teicoicos son poco inmunogénicos, estimulan una respuesta humoral específica cuando se encuentran unidos al peptidoglucano. Inicialmente se usaba la producción de anticuerpos como marcador de una infección por *S. aureus,* pero en los últimos años se ha abandonado esta prueba sumamente insensible.

Proteínas de adhesión a la superficie

Se ha identificado una gran cantidad de proteínas de superficie en *S. aureus* que son factores de virulencia, ya que se adhieren a las proteínas de la matriz del huésped unidas a los tejidos humanos (p. ej., fibronectina, fibrinógeno, elastina, colágeno). La mayoría de estas proteínas de adhesión a superficies están unidas de modo covalente al peptidoglucano de la pared celular en estafilococos y han sido designadas como proteínas **componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de la matriz adhesivas (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*).** La nomenclatura de las proteínas individuales es confusa; por ejemplo, la proteína A estafilocócica se une al receptor Fc de la inmunoglobulina (Ig) G_1, IgG_2 e IgG_4; la proteína A ligadora de fibronectina se une a la fibronectina, como su nombre indica, y la proteína A de superficie de *S. aureus* posee una función indeterminada. Las proteínas MSCRAMM mejor caracterizadas son la proteína A estafilocócica, las proteínas A y B ligadoras de fibronectina y las proteínas A y B del factor de agregación. Las proteínas del factor de agregación (también denominadas **coagulasa**) se unen al fibrinógeno y lo convierten en fibrina insoluble, lo que hace que los estafilococos se agreguen o formen grupos. Todo esto puede ser un poco confuso, por lo que es importante recordar dos hechos: 1) *S. aureus* tiene varias proteínas en la superficie bacteriana que permiten la unión de los microorganismos a las células del huésped y establecer la infección, y 2) algunas de estas proteínas son exclusivas de *S. aureus* y permiten identificar el microorganismo.

Membrana citoplasmática

La **membrana citoplasmática** se compone de un complejo de proteínas, lípidos y una pequeña cantidad de carbohidratos. Actúa de barrera osmótica para la célula y proporciona una sujeción para la biosíntesis celular y las enzimas respiratorias.

Patogenia e inmunidad

La patología de las infecciones estafilocócicas depende de la capacidad de las bacterias para **evadir** la fagocitosis, producir proteínas de superficie que median en la **adherencia** de las bacterias a los tejidos del huésped durante la colonización y producir **destrucción tisular** por medio de la elaboración de toxinas específicas y enzimas hidrolíticas (tabla 18.3). Estas propiedades (evasión inmunológica, adherencia, destrucción tisular) son comunes a la mayoría de los microorganismos patógenos.

Tabla 18.3

Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*

Factores de virulencia	Efectos biológicos
COMPONENTES ESTRUCTURALES	
Cápsula	Inhibe la quimiotaxis y la fagocitosis; inhibe la proliferación de las células mononucleares
Capa de limo	Facilita la adherencia a los cuerpos extraños
Peptidoglucanos	Aporta estabilidad osmótica; estimula la producción de pirógeno endógeno (actividad similar a endotoxina); atrae químicamente a los leucocitos (formación de abscesos); inhibe la fagocitosis
Ácido teicoico	Se une a la fibronectina
Proteína A	Inhibe la eliminación mediada por anticuerpos al ligarse a los receptores Fc para IgG_1, IgG_2 e IgG_4; atrae químicamente a los leucocitos; anticomplemento
TOXINAS	
Citotoxinas	Tóxicas para muchas células, incluidos los leucocitos, los eritrocitos, los fibroblastos, los macrófagos y las plaquetas
Toxinas exfoliativas (ETA, ETB)	Proteasas de serina que rompen los puentes intercelulares del estrato granuloso de la epidermis
Enterotoxinas	Superantígenos (estimulan la proliferación de los linfocitos T y la liberación de citocinas); estimulan la liberación de mediadores de la inflamación por los mastocitos, lo que aumenta el peristaltismo intestinal y la pérdida de líquidos e induce náuseas y vómitos
Toxina 1 del síndrome del *shock* tóxico	Superantígeno (estimula la proliferación de linfocitos T y la liberación de citocinas); condiciona la fuga o destrucción celular en las células endoteliales
ENZIMAS	
Coagulasa	Convierte el fibrinógeno en fibrina
Hialuronidasa	Hidroliza los ácidos hialurónicos del tejido conjuntivo, induciendo la diseminación de los estafilococos por el tejido
Fibrinolisina	Disuelve los coágulos de fibrina
Lipasas	Hidrolizan los lípidos
Nucleasas	Hidrolizan el ADN

ADN, ácido desoxirribonucleico; *Ig,* inmunoglobulina.

Regulación de los genes de virulencia

La expresión de factores de virulencia y la formación de biopelícula en estafilococos se halla bajo el complejo control del **operón regulador del gen accesorio *(agr, accesory gene regulator).*** Este sistema de control por *quorum sensing* (densidad bacteriana) permite la expresión de proteínas de adhesión y promueve la colonización tisular y el crecimiento intracelular cuando la densidad de bacterias es baja y la invasión tisular y la producción de enzimas hidrolíticas y toxinas cuando la densidad es alta. El operón codifica una serie de péptidos autoinductores (AIP1 a 4) que se unen a receptores de la superficie celular y regulan la expresión proteica en función de la densidad de población. La regulación inmunitaria innata de la virulencia bacteriana está mediada por la apolipoproteína B, que es la principal proteína estructural de las lipoproteínas de baja densidad y muy baja densidad, la cual se une a los AIP y suprime las señales del *agr*. De este modo, en condiciones óptimas, la densidad bacteriana se mantiene a concentraciones bajas, proporcionando los beneficios de la estimulación inmunitaria mediante la colonización de estafilococos sin las secuencias de invasión tisular y destrucción.

Defensas contra la inmunidad innata

Los estafilococos encapsulados se unen a las opsoninas (IgG, factor C3 del complemento) en el suero, pero la **cápsula** cubre estas opsoninas y protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de los gérmenes por parte de los neutrófilos polimorfonucleares. Sin embargo, en presencia de anticuerpos específicos contra los estafilococos, el aumento del C3 se liga a las bacterias, lo que lleva a su fagocitosis. La **capa de limo** extracelular también interfiere con la fagocitosis de las bacterias. La capacidad de la **proteína A** de ligarse a las inmunoglobulinas evita de forma eficaz la eliminación inmunitaria mediada por anticuerpos de *S. aureus.* La proteína A extracelular también puede unirse a los anticuerpos, formando inmunocomplejos con el consiguiente consumo del complemento.

Toxinas estafilocócicas

S. aureus produce un gran número de toxinas, entre las que figuran cinco toxinas citolíticas que dañan la membrana (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina P-V), dos toxinas exfoliativas (A y B), numerosas enterotoxinas (A a E, G a X, y múltiples variantes) y la toxina 1 del síndrome del *shock* tóxico (TSST-1). Las toxinas citolíticas se describen también como hemolisinas, aunque no constituye un nombre adecuado, debido a que las actividades de las cuatro primeras toxinas no se restringen únicamente a los eritrocitos y la leucocidina P-V es incapaz de lisar estas células. Las citotoxinas pueden provocar la lisis de los neutrófilos, lo que da lugar a la liberación de las enzimas lisosomales que posteriormente dañan los tejidos circundantes. Una citotoxina, la leucocidina de P-V, se relaciona con infecciones pulmonares y cutáneas graves.

La toxina exfoliativa A, las enterotoxinas y la TSST-1 pertenecen a una clase de polipéptidos conocidos como **superantígenos.** Estas toxinas se unen en los macrófagos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II, las cuales interaccionan con las regiones variables de la subunidad β de los receptores específicos de los linfocitos T. Esto determina la liberación masiva de citocinas por los macrófagos (IL-1β y factor de necrosis tumoral ([TNF]) α) y los linfocitos T (IL-2, interferón γ y TNF-β). La liberación IL-1β se asocia a fiebre y la liberación de TNF-α y TNF-β se asocia a hipotensión y *shock*.

Citotoxinas

La **toxina alfa,** que está codificada tanto en el cromosoma bacteriano como en un plásmido, es un polipéptido de 33.000 Da producido por la mayoría de las cepas de *S. aureus* que causan enfermedad en el ser humano. La toxina altera el músculo liso de los vasos sanguíneos y es tóxica para muchas células, como los eritrocitos, los leucocitos, los hepatocitos y las plaquetas. Se une a la superficie celular, se agrega en un heptámero (7 moléculas de toxina) y forma poros de 1 a 2 nm, permitiendo un rápido flujo de salida de K^+ y de entrada de Na^+, Ca^{2+} y otras moléculas pequeñas, lo que conduce a tumefacción por ósmosis y a lisis celular. Se cree que la toxina alfa es un mediador importante del daño tisular en la enfermedad estafilocócica.

La **toxina beta,** conocida también como **esfingomielinasa C,** es una proteína termolábil de 35.000 Da producida por la mayoría de las cepas de *S. aureus* que provocan enfermedad en el ser humano y los animales. Esta enzima presenta especificidad para la esfingomielina y la lisofosfatidilcolina, y es tóxica para diversas células, entre las que se encuentran los eritrocitos, los fibroblastos, los leucocitos y los macrófagos. Cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana en las células susceptibles, y la lisis es proporcional a la concentración de esfingomielina expuesta en la superficie celular. Se cree que este mecanismo es responsable de las diferencias de sensibilidad de las distintas especies a la toxina. El efecto sobre los eritrocitos se produce fundamentalmente a temperaturas bajas, de manera que esta toxina puede ser menos eficiente que otras hemolisinas.

La **toxina delta** es un polipéptido de 3.000 Da producido por casi todas las cepas de *S. aureus* y la mayoría de las restantes especies estafilocócicas (p. ej., *S. epidermidis, S. haemolyticus*). La toxina tiene un amplio espectro de actividad citolítica, afecta a los eritrocitos, muchas otras células de los mamíferos y las estructuras de las membranas intracelulares. Esta toxicidad de membrana relativamente inespecífica concuerda con la creencia que afirma que la toxina actúa como un surfactante que altera las membranas celulares mediante una acción de tipo detergente.

La **toxina gamma** (fabricada por la mayoría de las cepas de *S. aureus*) y la **leucocidina P-V** son toxinas formadas por dos componentes que constan de dos cadenas de polipéptidos: el componente S (proteínas de elución lenta) y el componente F (proteínas de elución rápida). Se han identificado tres proteínas S específicas (HlgA [hemolisina gamma A], HlgC y LukS-PV) y dos proteínas F (HlgB y LukF-PV). Las bacterias que producen ambas toxinas codifican todas estas proteínas y podrían producir seis toxinas distintas. Estas seis toxinas pueden lisar los neutrófilos y los macrófagos, y la actividad hemolítica más intensa se asocia a HlgA/HlgB, HlgC/HlgB y HlgA/LukF-PV. La toxina leucocidina P-V (LukS-PV/LukF-PV) es leucotóxica, pero carece de actividad hemolítica. La lisis celular provocada por las toxinas gamma y leucocidina PV está mediada por la formación de poros con aumento de la permeabilidad a los cationes e inestabilidad osmótica.

Toxinas exfoliativas

El **síndrome de la piel escaldada por estafilococos (SPEE),** un espectro de enfermedades que se caracteriza por la dermatitis exfoliativa, está mediado por toxinas exfoliativas. La prevalencia de la producción de toxina en las cepas de *S. aureus* varía en función de la distribución geográfica, pero generalmente es menor del 5%. Se han identificado dos formas distintas de toxina exfoliativa (ETA y ETB), y ambas pueden producir enfermedad. ETA es termoestable y el gen se asocia con un fago, mientras que ETB es termolábil y se localiza en un plásmido. Las toxinas son **proteasas de serina** que rompen la desmogleína 1, que pertenece a la familia de las estructuras de adhesión celular (desmosomas) responsables de formar los puentes intercelulares en el estrato granuloso de la epidermis. Las toxinas no se asocian a procesos de citólisis ni inflamación, por lo que en la capa de la epidermis afectada no están presentes estafilococos ni leucocitos (lo cual constituye un importante **dato diagnóstico**). Después de la exposición de la epidermis a la toxina, se desarrollan anticuerpos neutralizantes protectores, lo que lleva a la resolución del proceso tóxico. El SPEE se observa fundamentalmente en niños pequeños, y rara vez se describe en niños mayores o en adultos.

Enterotoxinas

Se ha identificado numerosas **enterotoxinas estafilocócicas**, de las que la enterotoxina A es la que con más frecuencia se asocia a las intoxicaciones alimentarias. Las enterotoxinas C y D se encuentran en los productos lácteos contaminados, y la enterotoxina B produce colitis seudomembranosa estafilocócica. La prevalencia o la importancia clínica de las restantes toxinas se conocen en menor medida. Las enterotoxinas tienen un diseño perfecto para provocar las enfermedades de origen alimentario, ya que son estables aunque se calienten hasta los 100 °C durante 30 minutos y resisten a la hidrólisis por las enzimas gástricas y yeyunales. Por tanto, cuando se contamina un producto alimentario con estafilococos productores de enterotoxinas y se producen las toxinas, ni un recalentado ligero de la comida ni la exposición a los ácidos gástricos resultarán protectores. Estas toxinas se producen en el 30-50% de las cepas de *S. aureus*. No se comprende el mecanismo preciso de la actividad de las toxinas. Estas toxinas son superantígenos capaces de inducir la activación de los linfocitos T y la liberación de citocinas. Los cambios histológicos característicos observados en el estómago y el yeyuno consisten en la infiltración de neutrófilos en el epitelio y la lámina propia subyacente, con pérdida de las células en borde de cepillo del yeyuno. Se cree que la estimulación de la liberación de los mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos origina la emesis característica de la intoxicación alimentaria por estafilococos.

Toxina 1 del síndrome del *shock* tóxico

La **TSST-1** es una exotoxina termoestable y resistente a la proteólisis de 22.000 Da y codificada por un gen cromosómico. Se estima que el 90% de las cepas de *S. aureus* causantes del síndrome del *shock* tóxico (SST) asociado a la menstruación y la mitad de las cepas causantes de otras formas de SST producen TSST-1. La enterotoxina B y, rara vez, la enterotoxina C, originan la mitad de los casos de SST no asociados a la menstruación. La expresión *in vitro* de TSST-1 exige una alta concentración de oxígeno y pH neutro. A ello podría deberse la prevalencia baja del SST comparada con las infecciones de herida por *S. aureus* (una situación en la que el ambiente de un absceso es relativamente anaerobio y ácido). La TSST-1 es un superantígeno que estimula la liberación de citocinas y provoca extravasación de células endoteliales, mientras que a altas concentraciones tiene efecto citotóxico en las células. La capacidad de la TSST-1 para atravesar las barreras mucosas, incluso cuando la infección está localizada en la vagina o la herida, provoca los efectos sistémicos del SST. La muerte de las pacientes aquejadas de SST se produce como consecuencia de un *shock* hipovolémico que origina insuficiencia multiorgánica.

Enzimas estafilocócicas

Las cepas de *S. aureus* poseen dos formas de **coagulasa:** ligada y libre. La coagulasa que se une a la pared del estafilococo puede convertir directamente el fibrinógeno en fibrina insoluble para forzar la agregación de los estafilococos. La coagulasa libre logra el mismo resultado al reaccionar con un factor plasmático de tipo globulina **(factor de reacción con la coagulasa)** para originar una estafilotrombina, un factor semejante a la trombina. Este factor cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina insoluble. El papel de la coagulasa en la patogenia de la enfermedad es especulativo, pero la coagulasa puede provocar la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, de forma que la infección quede localizada y los microorganismos estén protegidos de la fagocitosis. Algunas especies de estafilococos fabrican coagulasa, pero se trata fundamentalmente de patógenos animales que rara vez participan en la infección en el ser humano.

Los estafilococos producen otra serie de enzimas que hidrolizan los componentes tisulares del huésped y ayudan a la diseminación de las bacterias. La **hialuronidasa** hidroliza los ácidos hialurónicos, presentes en la matriz acelular del tejido conjuntivo. La **fibrinolisina,** llamada también estafilocinasa, puede disolver los coágulos de fibrina. Todas las cepas de *S. aureus* y más del 30% de todas las cepas de *Staphylococcus* negativos para coagulasa producen varios tipos distintos de **lipasas,** que hidrolizan los lípidos y garantizan la supervivencia de los estafilococos en las regiones sebáceas del organismo. *S. aureus* produce también una **nucleasa** termoestable, que puede hidrolizar el ácido desoxirribonucleico (ADN) viscoso.

Epidemiología

Los estafilococos son **ubicuos.** Todas las personas portan estafilococos coagulasa-negativos en la piel, y es frecuente la colonización transitoria de los pliegues cutáneos húmedos con *S. aureus*. En los neonatos se observa con frecuencia la colonización del muñón umbilical, la piel y la región perianal por *S. aureus*. *S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos se encuentran, igualmente, en la nariz, la bucofaringe, el aparato digestivo y el sistema genitourinario. El estado de portador permanente o temporal de *S. aureus* en niños mayores y adultos es más frecuente en la **nasofaringe** que en la bucofaringe. Aproximadamente el 15% de los adultos sanos son portadores permanentes de *S. aureus* en la nasofaringe, aunque se ha descrito una incidencia más elevada en los pacientes hospitalizados, el personal sanitario, los sujetos aquejados de enfermedades eccematosas de la piel y aquellos que utilizan frecuentemente agujas, ya sea de forma ilícita (p. ej., drogodependientes) o por motivos médicos (p. ej., pacientes con diabetes insulinodependiente, sujetos que se vacunan contra la alergia o que se someten a hemodiálisis). La adherencia de estos microorganismos al epitelio mucoso está regulada por las adhesinas estafilocócicas de superficie celular.

La diseminación de bacterias es frecuente y la responsable de muchas de las infecciones adquiridas en el hospital como consecuencia de la presencia de los estafilococos en la piel y en la nasofaringe. Los estafilococos son sensibles a las temperaturas elevadas, así como a los desinfectantes y las soluciones antisépticas; sin embargo, los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies secas durante períodos de tiempo prolongados. Estas bacterias se pueden transferir a una persona vulnerable por contacto directo o a través de fómites (p. ej., ropa contaminada, sábanas). Debido a ello, el personal sanitario debe utilizar técnicas adecuadas de lavado de manos para evitar la transmisión de estafilococos a sus pacientes o entre los propios pacientes.

Desde la década de 1980 las cepas de SARM se han extendido con rapidez entre los pacientes hospitalizados susceptibles, lo que ha cambiado de forma muy notable el tratamiento existente para la prevención y el control de las infecciones por estafilococos. Aunque las infecciones por SARM eran relativamente infrecuentes en personas sanas a nivel comunitario, se produjo un cambio muy importante en 2003, momento en el que se describió que unas cepas nuevas de SARM eran responsables de brotes de infecciones cutáneas adquiridas en la comunidad y neumonías graves. Es interesante destacar que estas cepas no se relacionaban con las cepas que circulan por los hospitales y que las cepas aisladas en cada país eran únicas a nivel genético. Desafortunadamente, las cepas comunitarias se han desplazado hacia los hospitales durante la última década, complicando las medidas de control establecidas con anterioridad. Los pacientes hospitalizados ahora pueden padecer infecciones causadas por cepas adquiridas en la comunidad u hospitalarias.

Enfermedades clínicas

Staphylococcus aureus

Las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades por *S. aureus* se deben casi exclusivamente a la actividad de la toxina (p. ej., SPEE, intoxicación alimentaria por estafilococos y SST), mientras que otras afecciones son consecuencia de la proliferación de los microorganismos, la cual da lugar a la formación de abscesos y la destrucción tisular (p. ej., infecciones cutáneas, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis y artritis séptica) (cuadro 18.1 y fig. 18.2). En presencia de un cuerpo extraño (p. ej., esquirlas, catéter, derivaciones, prótesis valvular o articular) la introducción de un pequeño número de estafilococos puede causar la enfermedad. Del mismo modo, los pacientes con alteraciones congénitas asociadas a defectos en la quimiotaxis o la respuesta fagocítica (como el síndrome de Job, el síndrome de Wiskott-Aldrich o la enfermedad granulomatosa crónica) son más vulnerables a las enfermedades estafilocócicas.

Cuadro 18.1 Enfermedades estafilocócicas: resúmenes clínicos

Staphylococcus aureus

Enfermedades mediadas por toxinas

Síndrome de la piel escaldada: descamación diseminada del epitelio en lactantes; ampollas carentes de microorganismos o leucocitos.
Intoxicación alimentaria: después de haber ingerido alimentos contaminados con la toxina termoestable, inicio rápido de vómitos intensos, diarrea y cólicos; resolución en el plazo de 24 horas.
***Shock* tóxico:** intoxicación multisistémica caracterizada en un primer momento por la presencia de fiebre, hipotensión y un exantema maculoeritematoso; elevada mortalidad en ausencia de tratamiento antibiótico inmediato y eliminación del foco de la infección.

Infecciones supurativas

Impétigo: infección cutánea localizada que se caracteriza por la presencia de vesículas rellenas de pus sobre una base eritematosa.
Foliculitis: impétigo que afecta a los folículos pilosos.
Forúnculos: grandes nódulos cutáneos rellenos de pus y dolorosos.
Ántrax: unión de forúnculos con extensión hacia los tejidos subcutáneos e indicios de enfermedad sistémica (fiebre, escalofríos, bacteriemia).
Bacteriemia y endocarditis: diseminación de bacterias hacia la sangre desde un foco de infección; la endocarditis se caracteriza por daños al revestimiento endotelial del corazón.
Neumonía y empiema: consolidación y formación de abscesos en los pulmones; se observa en sujetos muy jóvenes, ancianos y en pacientes con enfermedad pulmonar de base o reciente; se ha reconocido una forma grave de neumonía necrosante con *shock* séptico y mortalidad alta.
Osteomielitis: destrucción de huesos, en especial del área metafisaria de los huesos largos.
Artritis séptica: articulación eritematosa dolorosa con acumulación de material purulento en el espacio articular.

Especies de *Staphylococcus* coagulasa-negativos

Infecciones de heridas: caracterizadas por la presencia de eritema y pus en el lugar de una herida traumática o quirúrgica; *S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos pueden originar infecciones asociadas a cuerpos extraños.
Infecciones del tracto urinario: disuria y piuria en mujeres jóvenes sexualmente activas *(S. saprophyticus),* individuos con catéteres urinarios (otros estafilococos coagulasa-negativos) o tras la inoculación del aparato urinario debido a bacteriemia *(S. aureus).*
Infecciones de catéteres y derivaciones: respuesta inflamatoria crónica a bacterias que recubren un catéter o una derivación (más a menudo por estafilococos coagulasa-negativos).

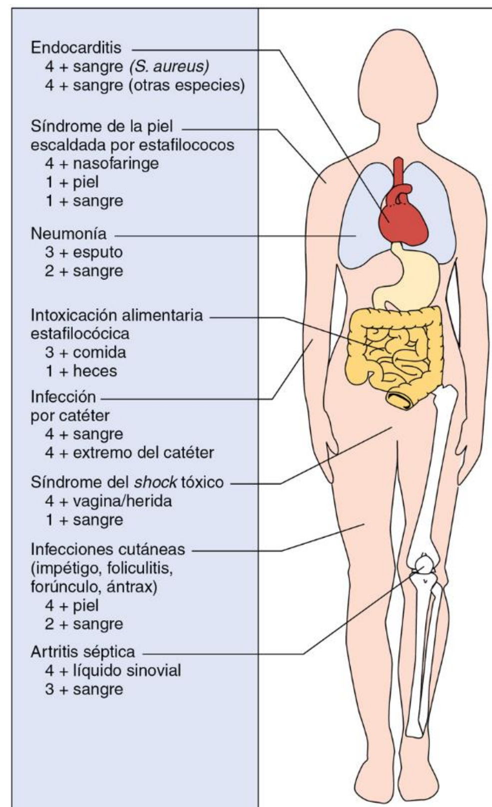


FIG. 18.2 Enfermedades estafilocócicas. Aislamiento de estafilococos de los focos de infección. *1* +, menos del 10% de cultivos positivos; *2*+, del 10 al 50% de cultivos positivos; *3* +, del 50 al 90% de cultivos positivos; *4* +, más del 90% de cultivos positivos.

Síndrome de la piel escaldada por estafilococos

En el año 1878, Gottfried Ritter von Rittershain describió los casos de 297 lactantes menores de 1 mes que presentaban una dermatitis exfoliativa ampollosa. La enfermedad descrita por este investigador, conocida ahora como **enfermedad de Ritter** o SPEE, se caracteriza por el inicio brusco de un eritema peribucal localizado (enrojecimiento e inflamación alrededor de la boca) que se extiende por todo el organismo a lo largo de los 2 días siguientes. Una ligera presión desprende la piel (signo de Nikolsky positivo), y poco después se forman grandes ampollas o **vesículas cutáneas** que se siguen de descamación epitelial (fig. 18.3). Las ampollas contienen un líquido claro, pero no microorganismos ni leucocitos, lo que es un hallazgo compatible con la asociación de la enfermedad con una toxina bacteriana. El epitelio recupera su estructura en un plazo comprendido entre 7 y 10 días, cuando aparecen los anticuerpos protectores contra la toxina. No se forman cicatrices debido a que la necrosis afecta solamente a la capa superior de la epidermis. A pesar de tratarse de una enfermedad fundamentalmente de neonatos y niños pequeños, la tasa de mortalidad es menor del 5%. Cuando se produce, la muerte suele deberse a una infección bacteriana secundaria de las zonas de piel afectadas. Las infecciones en adultos suelen afectar a huéspedes inmunodeprimidos o con nefropatías y, a diferencia de los niños, la mortalidad puede alcanzar un 60%.



FIG. 18.3 Síndrome de la piel escaldada por estafilococos. (De Mandell, G., Bennett, J., Dolin, R., 2005. *Principles and Practice of Infectious Disease,* sixth ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA.)

El **impétigo ampolloso** es una forma localizada de SPEE. Las cepas específicas de *S. aureus* productoras de toxina (p. ej., el fago tipo 71) se asocian a la formación de ampollas cutáneas superficiales (fig. 18.4). A diferencia de lo que ocurre en los sujetos con las manifestaciones diseminadas de SPEE, *S. aureus* está presente en las ampollas localizadas de los pacientes con impétigo ampolloso. El eritema no se extiende más allá de los límites de la ampolla y no está presente el signo de Nikolsky. La enfermedad se da principalmente en lactantes y niños pequeños y se transmite con facilidad.



FIG. 18.4 Impétigo ampolloso, una forma localizada de síndrome de la piel escaldada por estafilococos. (De Emond, R.T., Rowland, H.A.K., Welsby, P., 1995. *Colour Atlas of Infectious Diseases*, third ed. Wolfe, London.)

Intoxicación alimentaria por estafilococos

La intoxicación alimentaria por estafilococos, una de las enfermedades más frecuentes transmitidas por los alimentos, representa una **intoxicación** en mayor medida que una infección (caso clínico 18.1). La enfermedad se debe a la acción de una toxina bacteriana presente en los alimentos más que al efecto directo de los microorganismos en el paciente. Los alimentos que se contaminan con mayor frecuencia son las **carnes elaboradas,** como el jamón y el cerdo curados con sal, los **bollos rellenos de crema,** la **ensalada de patatas** y los **helados.** El crecimiento de *S. aureus* en las carnes curadas con sal se corresponde con su capacidad de proliferar en presencia de concentraciones elevadas de sal. A diferencia de lo que ocurre con muchas otras formas de intoxicación alimentaria, en las que el reservorio animal desempeña una función relevante, la intoxicación alimentaria por estafilococos es consecuencia de la contaminación de los alimentos por un portador humano. Aunque la contaminación se puede evitar al impedir que los sujetos con enfermedades estafilocócicas cutáneas evidentes preparen las comidas, aproximadamente la mitad de las infecciones procede de portadores con colonización asintomática de la nasofaringe. Cuando los estafilococos se han introducido en los alimentos (a través de un estornudo o una mano contaminada), estos deben permanecer a temperatura ambiente o más elevada para que los microorganismos crezcan y liberen la toxina. Los alimentos contaminados no presentan un aspecto ni un sabor desagradables. El calentamiento posterior de los alimentos comporta la destrucción de las bacterias, pero no inactiva las **toxinas termoestables.**

Caso clínico 18.1 Intoxicación alimentaria por estafilococos

Un artículo publicado en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* (*MMWR* 46:1189-1191, 1997) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades ilustró algunos aspectos muy importantes de las intoxicaciones alimentarias por estafilococos. Un total de 18 personas que asistieron a una fiesta de jubilación enfermaron unas 3-4 horas despúes de la comida. Los síntomas más frecuentes fueron náuseas (94%), vómitos (89%) y diarrea (72%). Relativamente pocos individuos tuvieron fiebre o cefalea (11%). La duración media de los síntomas fue de 24 horas. La enfermedad se asoció a la ingesta de jamón cocido en la fiesta. Una muestra del jamón cocido resultó positiva para la enterotoxina de tipo A del estafilococo. Una cocinera había cocido el jamón en su casa, lo había transportado al trabajo, lo había cortado en lonchas mientras seguía caliente y posteriormente lo había refrigerado en un gran contenedor de plástico cubierto con papel de aluminio. El jamón se sirvió frío al día siguiente. Cocer el jamón debería eliminar cualquier *S. aureus* contaminante, de forma que es probable que la contaminación se produjera en el jamón ya cocido. El retraso en enfriar el jamón y su almacenamiento en un solo contenedor permitieron la proliferación del germen y la producción de la enterotoxina. La toxina de tipo A es la que se asocia más frecuentemente a enfermedad en las personas. La aparición rápida y la corta duración de las náuseas, los vómitos y la diarrea son típicas de esta enfermedad. Se debe tener cuidado para evitar la contaminación de alimentos salados, como el jamón, porque el recalentamiento posterior de la carne no inactiva la toxina, que es termoestable.

El inicio de la enfermedad es abrupto y rápido, con un período medio de incubación de 4 horas tras la ingestión de la comida, lo que también corresponde a una enfermedad producida por una toxina preformada. Los estafilococos ingeridos no producen moléculas adicionales de la toxina, por lo que la evolución de la enfermedad es rápida y sus síntomas duran generalmente menos de 24 horas. La intoxicación alimentaria por estafilococos se caracteriza por la aparición de vómitos importantes, diarrea, dolor abdominal y náuseas. Se ha descrito la presencia de sudoración y cefalea, pero no de fiebre. La diarrea es acuosa y no sanguinolenta, y puede producirse deshidratación como consecuencia de la importante pérdida de líquidos.

Los microorganismos productores de toxinas se pueden cultivar a partir de los alimentos contaminados cuando el proceso de preparación de estos no haya sido capaz de destruirlos. Las enterotoxinas son termoestables, por lo que los alimentos contaminados se pueden analizar para determinar la presencia de toxinas en una institución sanitaria pública, aunque estas pruebas rara vez se llevan a cabo, por lo que el diagnóstico de intoxicación alimentaria por estafilococo se basa sobre todo en el cuadro clínico.

El tratamiento se centra en el alivio de los espasmos abdominales y la diarrea y en la reposición hídrica. El tratamiento antibiótico no está indicado debido a que, como se ha comentado, la enfermedad ha sido causada por una toxina preformada y no por microorganismos en proceso de replicación. Los anticuerpos capaces de neutralizar la toxina pueden conferir protección y existe una limitada reactividad cruzada entre las diferentes enterotoxinas. Sin embargo, la inmunidad es de corta duración, y pueden darse episodios posteriores de intoxicación alimentaria por estafilococos, fundamentalmente por enterotoxinas diferentes desde el punto de vista serológico.

Ciertas cepas de *S. aureus* pueden producir también **enterocolitis,** la cual se manifiesta clínicamente con diarrea acuosa, espasmos abdominales y fiebre. La mayoría de las cepas productoras de enfermedad fabrican tanto enterotoxina A como la leucotoxina de dos componentes LukE/LukD. A diferencia de la intoxicación alimentaria por estafilococos, la enterocolitis estafilocócica se relaciona directamente con el crecimiento de *S. aureus* en el colon. La enterocolitis afecta principalmente a pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro que alteran la microflora normal del colon y permiten la proliferación de *S. aureus.* El diagnóstico de enterocolitis estafilocócica se confirma después de haber descartado otras causas de infección más frecuentes (p. ej., colitis por *Clostridium difficile*) y de detectar abundantes *S. aureus* en las heces de los pacientes afectados, con presencia de leucocitos en las heces y de placas ulceradas blancas en la mucosa del colon.

Síndrome del *shock* tóxico

El primer brote de SST se produjo en Australia en el año 1928, donde la enfermedad se desarrolló en 21 niños, 12 de los cuales fallecieron tras haber recibido una vacuna contaminada con *S. aureus* (caso clínico 18.2). Transcurridos 50 años desde este episodio, J. K. Todd describió el llamado **síndrome del *shock* tóxico** en 7 niños con enfermedad sistémica, y en el verano de 1980 se publicaron los primeros casos de SST en mujeres menstruantes. Estos datos se siguieron de un aumento espectacular de los casos descritos de SST, fundamentalmente en mujeres. Posteriormente se descubrió que las cepas de *S. aureus* productoras de

TSST-1 se podían multiplicar rápidamente en los tampones superabsorbentes y liberar la toxina. Después de la retirada de estos tampones, la incidencia de la enfermedad, fundamentalmente en las mujeres menstruantes, descendió rápidamente. En la actualidad, se estima que se producen alrededor de 100 casos de SST al año en Estados Unidos. Aunque en un principio se describió que los estafilococos coagulasa-negativos podían originar este síndrome, en la actualidad se cree que la entidad se restringe a *S. aureus.*

Caso clínico 18.2 Síndrome del *shock* tóxico estafilocócico

Todd y cols. (*Lancet* 2:1116-1118, 1978) fueron los primeros investigadores que describieron un cuadro pediátrico que denominaron «síndrome del *shock* tóxico». Esta paciente ilustra la evolución clínica de la enfermedad. Una chica de 15 años fue ingresada en el hospital con clínica de faringitis y vaginitis asociada a vómitos y diarrea acuosa de 2 días de evolución. Mostraba fiebre e hipotensión al ingreso y tenía un exantema difuso por todo el cuerpo de aspecto eritematoso. Las pruebas de laboratorio indicaron acidosis, oliguria y coagulación intravascular diseminada con un cuadro de trombocitopenia grave. La radiografía de tórax mostró infiltrados pulmonares bilaterales, sugestivos de «pulmón de *shock*». Fue ingresada en cuidados intensivos del hospital, donde se estabilizó y mejoró de forma gradual en 17 días. Al tercer día la paciente presentó una descamación fina de la cara, el tronco y las extremidades y que progresó hasta la descamación de palmas y plantas el día 14 de ingreso. Todos los cultivos fueron negativos, salvo la faringe y la vagina, en las que se aisló *S. aureus*. Este caso ilustra la presentación inicial del SST, la toxicidad multiorgánica y la prolongada recuperación.

Esta enfermedad se inicia con el crecimiento localizado de las cepas de *S. aureus* productoras de la toxina en la vagina o la herida, seguido de la liberación de la toxina en la sangre. La producción de la toxina impone una atmósfera aerobia y un pH neutro. Las manifestaciones clínicas aparecen de forma brusca y consisten en fiebre, hipotensión y exantema eritematoso macular difuso. Se observa una afectación multiorgánica (sistemas nervioso central, digestivo, hematológico, hepático, muscular y renal), y toda la piel se descama, incluidas las palmas y las plantas (fig. 18.5). Una forma especialmente virulenta del SST es la **púrpura fulminante.** Este cuadro se caracteriza por extensas lesiones purpúricas en la piel, con fiebre, hipotensión y coagulación intravascular diseminada. La púrpura fulminante se asocia con más frecuencia a las infecciones incontrolables por *Neisseria meningitidis*.



FIG. 18.5 Síndrome del *shock* tóxico. Se muestra un caso de infección mortal con afectación cutánea y de partes blandas.

La alta tasa inicial de fallecimientos ha disminuido aproximadamente al 5% al conocerse mejor la epidemiología y la etiología de esta enfermedad. Sin embargo, el riesgo de enfermedad recidivante es de hasta el 65% a menos que el paciente se trate específicamente con un antibiótico eficaz. Los estudios serológicos han puesto de manifiesto que más del 90% de los adultos portan anticuerpos contra TSST-1; sin embargo, más del 50% de los pacientes con SST no son capaces de desarrollar anticuerpos protectores con posterioridad a la resolución de la enfermedad. Estos pacientes carentes de protección presentan un riesgo de **enfermedad recidivante.**

Infecciones cutáneas

Las enfermedades más frecuentes causadas por *S. aureus* son las **infecciones cutáneas piógenas** localizadas, como el impétigo, la foliculitis, los forúnculos y el ántrax. El **impétigo,** una infección superficial que afecta sobre todo a niños pequeños, se produce fundamentalmente en la cara y las extremidades. Inicialmente se observa una pequeña mácula (una mancha roja aplanada), y luego se desarrolla una pústula (vesícula llena de pus) sobre una base eritematosa. Después de la rotura de la pústula se forma una costra. Es frecuente la existencia de múltiples vesículas en distintas fases de desarrollo como consecuencia de la extensión secundaria de la infección a zonas adyacentes de la piel (fig. 18.6). El impétigo se debe generalmente a la infección por *S. aureus,* aunque los estreptococos del grupo A, de manera independiente o en combinación con *S. aureus,* originan un 20% de los casos.



FIG. 18.6 Impétigo pustuloso. Se pueden observar las vesículas en distintas fases del desarrollo, incluyendo vesículas llenas de pus sobre una base eritematosa y lesiones secas con costra. (De Emond, R.T., Rowland, H.A.K., Welsby, P., 1995. *Colour Atlas of Infectious Diseases,* third ed. Wolfe, London.)

La **foliculitis** es una infección piógena de los folículos pilosos. La base del folículo está elevada y enrojecida, y hay una pequeña acumulación de pus bajo la superficie de la epidermis. Cuando afecta a la base de los párpados se conoce como **orzuelo.** Los **forúnculos,** una extensión de la foliculitis, son nódulos elevados, dolorosos y grandes por debajo de los cuales se acumula tejido necrótico. Pueden drenar de forma espontánea o después de una incisión quirúrgica.

El **ántrax** aparece cuando los forúnculos confluyen y se extienden hasta el tejido subcutáneo más profundo (fig. 18.7). Suele estar presente un número elevado de fístulas. A diferencia de los pacientes con foliculitis y forúnculos, los pacientes con ántrax presentan escalofríos y fiebre, lo que indica una extensión sistémica a otros tejidos a través de una bacteriemia estafilocócica.



FIG. 18.7 Ántrax producido por *Staphylococcus aureus.* La lesión se desarrolló en la nalga a lo largo de un período de 7 a 10 días y requirió drenaje quirúrgico junto con antibioterapia. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases,* third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

Las **infecciones de las heridas** estafilocócicas pueden tener lugar con posterioridad a una intervención quirúrgica o a un traumatismo como consecuencia de la introducción en la herida de microorganismos que colonizan la piel o a partir de una fuente externa. Por lo general, los estafilococos no son capaces de producir infección en un individuo inmunocompetente a no ser que exista un cuerpo extraño en la herida (p. ej., grapas, astillas, suciedad). Las infecciones se caracterizan por la presencia de edema, eritema, dolor y acumulación de material purulento. La infección se puede controlar fácilmente mediante la apertura de nuevo de la herida, la extracción del cuerpo extraño, el drenaje del material purulento y la limpieza de la superficie con un desinfectante. El tratamiento antibiótico específico contra *S. aureus* está indicado cuando se observan signos como fiebre o malestar general, o la herida no mejora después del tratamiento local.

Con la diseminación de las **cepas de SARM en la comunidad**, en este momento estos gérmenes son la causa más frecuente de infecciones cutáneas y de partes blandas en los pacientes que acuden a las urgencias de los hospitales de Estados Unidos.

Bacteriemia y endocarditis

S. aureus es una causa frecuente de **bacteriemia** (caso clínico 18.3). Aunque las bacteriemias producidas por la mayoría de los microorganismos tienen su origen en un foco identificable de infección, como una infección pulmonar, del aparato genitourinario o el aparato digestivo, no se conoce el foco inicial de la infección en aproximadamente un tercio de los pacientes afectados por una bacteriemia por *S. aureus*. Lo más probable es que la infección se extienda a la sangre a partir de una infección cutánea de aspecto inocuo. Más del 50% de los casos de bacteriemia por *S. aureus* se adquieren en el hospital después de una intervención quirúrgica, o como consecuencia del uso de un catéter intravascular contaminado. Las bacteriemias por *S. aureus*, y en especial los episodios prolongados, se asocian a la diseminación a otras partes del organismo, como el corazón.

Caso clínico 18.3 Endocarditis por *Staphylococcus aureus*

Chen y Li (*N Engl J Med* 355:e27, 2006) describieron el caso de una mujer de 21 años con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral, virus de la inmunodeficiencia humana y con un recuento de CD4 de 400 células/mm^3, que desarrolló una endocarditis por *S. aureus*. La paciente tenía antecedentes de 1 semana de fiebre, dolor torácico y hemoptisis. La exploración física mostró un soplo pansistólico 3/6 con roncos en ambos campos pulmonares. La radiografía de tórax mostró múltiples lesiones cavitarias bilaterales y los cultivos de esputo y hemocultivos fueron positivos para *S. aureus* sensible a meticilina. La paciente recibió tratamiento con oxacilina durante 6 semanas con resolución de la endocarditis y los abscesos pulmonares. Este caso ilustra una endocarditis aguda por *S. aureus*, los factores de riesgo como la drogadicción parenteral y la frecuencia de complicaciones secundarias a émbolos sépticos.

La **endocarditis** aguda producida por *S. aureus* constituye una enfermedad grave con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 50% si no se diagnostica pronto. Aunque los pacientes aquejados de endocarditis por *S. aureus* pueden mostrar inicialmente síntomas inespecíficos de tipo gripal, su situación se puede deteriorar rápidamente con alteración del gasto cardíaco e indicios de embolizaciones sépticas periféricas. El pronóstico del paciente es desfavorable a no ser que se instaure un tratamiento médico y quirúrgico adecuado de forma inmediata. Una excepción a esta afirmación es la endocarditis por *S. aureus* en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral, cuya enfermedad afecta normalmente a las cavidades cardíacas derechas (válvula tricúspide) en mayor medida que a las izquierdas. Los síntomas pueden ser inicialmente leves, pero por lo general se registran fiebre, escalofríos y dolor torácico pleurítico producido por embolización del territorio pulmonar. Generalmente se logra la curación clínica de la endocarditis, si bien es frecuente que existan complicaciones como consecuencia de la diseminación secundaria de la infección a otros órganos.

Neumonía y empiema

La enfermedad respiratoria por *S. aureus* se puede producir después de la aspiración de secreciones bucales o la diseminación hematógena del microorganismo desde un foco a distancia. Las infecciones previas con *S. aureus*, como las infecciones cutáneas recidivantes, la colonización nasal o cutánea por *S. aureus*, o una enfermedad pulmonar subyacente son factores de riesgo de neumonía. La **neumonía por aspiración** se observa fundamentalmente en los sujetos muy jóvenes, los ancianos y los pacientes aquejados de fibrosis quística, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquiectasias. Las presentaciones clínicas y radiológicas de la neumonía no son características. El examen radiológico pone de manifiesto la presencia de infiltrados parcheados con consolidación o abscesos, los cuales se deben a la capacidad de secreción de toxinas y enzimas citotóxicas y de formar abscesos localizados por parte del microorganismo. La **neumonía de diseminación hematógena** es frecuente en pacientes con bacteriemia o endocarditis. Los SARM adquiridos en la comunidad son responsables de una forma grave de **neumonía necrosante** con hemoptisis masiva, *shock* séptico y una elevada mortalidad. A pesar de que esta enfermedad se produce más a menudo en niños y adultos jóvenes, no se limita a estos grupos de edad.

El **empiema** afecta al 10% de los pacientes con neumonía, y *S. aureus* es el agente etiológico en un tercio de los casos. En algunos casos resulta difícil llevar a cabo el drenaje del material purulento debido a que los microorganismos se pueden consolidar en áreas loculadas.

Osteomielitis y artritis séptica

La **osteomielitis** por *S. aureus* se debe a la diseminación hematógena en el hueso, o puede constituir una infección secundaria como consecuencia de un traumatismo o bien de la extensión de una infección desde una zona adyacente. La diseminación hematógena en los niños procede generalmente de una infección cutánea estafilocócica, y suele afectar a las metáfisis de los huesos largos, que es una zona de crecimiento óseo muy vascularizada. Esta infección se caracteriza por la presencia de dolor de inicio brusco en la zona ósea afectada y de fiebre elevada. Los hemocultivos son positivos aproximadamente en un 50% de los casos.

La osteomielitis hematógena que se observa en los adultos aparece habitualmente en forma de osteomielitis vertebral, y rara vez en forma de infección de los huesos largos. El síntoma inicial es un intenso dolor de espalda con fiebre. La evidencia radiológica de osteomielitis en niños y adultos no se observa hasta 2 o 3 semanas después del comienzo de los síntomas. El **absceso de Brodie** es un foco de osteomielitis estafilocócica que se localiza en la zona metafisaria de los huesos largos y afecta solo a los adultos. La osteomielitis estafilocócica que aparece con posterioridad a un traumatismo o una intervención quirúrgica se acompaña generalmente de inflamación y drenaje purulento de la herida o las fístulas subyacentes al hueso infectado. Dado que la infección estafilocócica puede limitarse exclusivamente a la herida, el aislamiento del microorganismo en esta localización no supone un indicio concluyente de la afectación ósea. La tasa de curación de la osteomielitis estafilocócica es excelente con un tratamiento antibiótico y quirúrgico adecuado.

S. aureus es la principal causa de **artritis séptica** en niños pequeños y adultos que reciben inyecciones intraarticulares o portadores de articulaciones con anomalías mecánicas. La afectación secundaria de múltiples articulaciones indica la diseminación hematógena desde un foco localizado. *S. aureus* se ve sustituido por *N. gonorrhoeae* como la causa más frecuente de artritis séptica en personas sexualmente activas. La artritis estafilocócica se caracteriza por una articulación dolorosa y eritematosa de la que se obtiene material purulento por aspiración. La infección se demuestra en las grandes articulaciones (p. ej., hombro, rodilla, cadera, codo). El pronóstico en niños es excelente, mientras que en adultos depende de la naturaleza de la enfermedad subyacente y de las complicaciones infecciosas secundarias.

Staphylococcus epidermidis y otros estafilococos coagulasa-negativos

Endocarditis

S. epidermidis, S. lugdunensis y los estafilococos coagulasa-negativos relacionados con ambas especies pueden infectar las válvulas cardíacas protésicas y, con menor frecuencia, las naturales (caso clínico 18.4). Se cree que la infección de las válvulas naturales se debe a la inoculación de los microorganismos en una válvula cardíaca alterada (p. ej., malformación congénita, daño posterior a la afectación cardíaca en la fiebre reumática). ***S. lugdunensis*** es la especie de estafilococo que con más frecuencia se asocia a la endocarditis sobre válvula nativa, aunque este cuadro se suele relacionar con estreptococos. En contraste, los estafilococos son una causa principal de **endocarditis en las prótesis valvulares.** Los microorganismos entran en el momento del recambio valvular, y la infección se caracteriza por su evolución indolente, ya que los signos y síntomas clínicos no se desarrollan hasta 1 año después del procedimiento. Aunque la válvula cardíaca puede estar infectada, la infección se da en la zona donde la válvula se encuentra cosida al tejido cardíaco. Por ello, la infección con formación de abscesos puede provocar la separación de la válvula en la línea de sutura e insuficiencia cardíaca mecánica. El pronóstico de los pacientes afectados por esta infección es reservado, y la instauración de un tratamiento médico y quirúrgico precoz reviste una importancia fundamental.

Caso clínico 18.4 Endocarditis causada por *Staphylococcus lugdunensis*

Seenivasan y Yu (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22:489-491, 2003) publicaron un caso típico de endocarditis sobre válvula nativa por *S. lugdunensis*, un estafilococo coagulasa-negativo con gran tendencia a provocar endocarditis. Esta mujer de 36 años era consumidora activa de cocaína y se presentó con debilidad de aparición aguda en las extremidades derechas. Refería fiebre con escalofríos, malestar y disnea durante las 10 semanas previas. En el momento del ingreso presentaba taquicardia, hipotensión, una temperatura de 39 °C, un soplo pansistólico y hemiparesia derecha. La tomografía computarizada craneal demostró un infarto extenso en los ganglios basales izquierdos. Cuatro hemocultivos fueron positivos para *S. lugdunensis*. El germen aislado era resistente a la penicilina, pero sensible a todos los demás antibióticos analizados. Dado que la paciente era alérgica a la penicilina, se empezó el tratamiento con vancomicina y gentamicina. La paciente dejó de tener fiebre en 3 días y los hemocultivos posteriores fueron negativos. Se interrumpió la gentamicina en 1 semana y la paciente recibió un ciclo total de 6 semanas de vancomicina. Durante los 7 meses posteriores, la paciente desarrolló una insuficiencia mitral progresiva que obligó al recambio valvular. *S. lugdunensis* es más virulento que otros estafilococos coagulasa-negativos y causa lesiones principalmente sobre válvulas cardíacas nativas; son frecuentes las complicaciones secundarias (p. ej., un infarto cerebral causado por émbolos sépticos). La bacteriemia persistente es característica de las infecciones intravasculares como la endocarditis.

Infecciones de catéteres y derivaciones

Una proporción por encima del 50% de todas las infecciones de los catéteres y de las derivaciones se debe a la infección por estafilococos coagulasa-negativos. Estas infecciones se han convertido en un problema médico de gran relevancia, ya que los catéteres de larga duración y las derivaciones son frecuentes para el tratamiento médico de pacientes graves. Los estafilococos coagulasa-negativos están especialmente adaptados para producir estas infecciones debido a que producen una capa de polisacáridos (capa de polisacárido extracelular) que se une a los catéteres y las derivaciones, al tiempo que los protege de la acción de los antibióticos y las células inflamatorias. En los pacientes con infecciones de las derivaciones y los catéteres se observa generalmente una bacteriemia persistente, puesto que los microorganismos pueden acceder de forma continua a la sangre. La glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos aparece en los pacientes con enfermedad de larga evolución.

Infecciones de las prótesis articulares

Las infecciones de las prótesis articulares, en especial de la cadera, pueden deberse a infección por estafilococos coagulasa-negativos. Por lo general, los pacientes presentan únicamente dolor localizado y un fallo mecánico de la articulación. Los signos sistémicos, como la fiebre y la leucocitosis, no son llamativos y los hemocultivos suelen arrojar resultados negativos. El tratamiento consiste en la sustitución de la articulación y la instauración de un tratamiento antimicrobiano. El riesgo de reinfección de la nueva articulación es considerablemente mayor en estos pacientes.

Infecciones del aparato genitourinario

S. saprophyticus tiene predilección por la producción de infecciones del aparato genitourinario en las mujeres jóvenes sexualmente activas, y rara vez produce infecciones en otros sujetos. También es infrecuente la colonización asintomática del aparato genitourinario. Las mujeres infectadas suelen presentar disuria (dolor al orinar), piuria (pus en la orina) y numerosos microorganismos en la orina. En general, las pacientes responden rápidamente a la antibioterapia y la reinfección es rara.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

Los estafilococos son **cocos grampositivos** que forman **racimos** cuando crecen en un medio de agar, pero que generalmente se observan en las muestras clínicas en forma de células únicas o en pequeños grupos de microorganismos. El éxito de la detección de estos microorganismos en las muestras clínicas depende del tipo de infección (p. ej., absceso, bacteriemia, impétigo) y de la calidad del material remitido para el análisis. Las muestras obtenidas a partir de la base del absceso con un hisopo o un raspado presentan un gran número de microorganismos en la tinción de Gram. El aspirado con pus o material de muestras superficiales recogido con torundas contiene fundamentalmente material necrótico con un número relativamente bajo de microorganismos, por lo que estas muestras carecen de utilidad. Por lo general, hay relativamente pocos microorganismos presentes en la sangre de los pacientes bacteriémicos (una media de menos de 1 microorganismo por mililitro de sangre), por lo que las muestras de sangre se deben cultivar, pero la sangre examinada por una tinción de Gram no es útil. Se observa la presencia de estafilococos en la nasofaringe de los pacientes con SPEE y la vagina de las pacientes con SST, pero estas células no se pueden distinguir de los microorganismos que normalmente colonizan estas localizaciones. El diagnóstico de estas enfermedades se basa en las

manifestaciones clínicas del paciente y se confirma con el aislamiento de *S. aureus* en el cultivo. Se sospecha la implicación de los estafilococos en una intoxicación alimentaria por las manifestaciones clínicas del paciente (p. ej., inicio rápido de los vómitos y los espasmos abdominales) y por los antecedentes de ingestión de un tipo de alimento determinado (p. ej., el jamón curado). Generalmente no está indicada la tinción con Gram de la comida ni de las muestras de heces de los pacientes.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se comercializan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para la detección e identificación directa de *S. aureus* en las muestras clínicas. Sin embargo, estas pruebas se utilizan sobre todo para detectar el estado de portador nasal de *S. aureus* sensible a meticilina y de SARM, lo que identifica a los pacientes con un riesgo mayor de desarrollar enfermedad estafilocócica (p. ej., bacteriemia, infecciones de la herida quirúrgica) durante la hospitalización.

Cultivo

Las muestras clínicas se deben inocular en medios de agar enriquecidos complementados con sangre de carnero. Los estafilococos crecen rápidamente en los medios no selectivos, tanto aerobia como anaerobiamente, y se pueden apreciar colonias lisas de gran tamaño en el plazo de 24 horas (fig. 18.8). Como se ha mencionado anteriormente, las colonias de *S. aureus* adquieren gradualmente una coloración **dorada,** en especial cuando los cultivos se incuban a temperatura ambiente durante unos días; sin embargo, esto pocas veces se realiza en los laboratorios clínicos actualmente. Casi todas las cepas de *S. aureus* y algunas cepas de estafilococos coagulasa-negativos producen hemólisis en el agar sangre de carnero. La hemólisis se debe sobre todo a citotoxinas, fundamentalmente la toxina alfa. Cuando la muestra contiene una mezcla de varios microorganismos (p. ej., una muestra respiratoria o de una herida), se puede aislar de forma selectiva *S. aureus* en una variedad de medios especiales, como el **agar cromogénico** (donde las colonias de *S. aureus* tienen un color característico) o **agar manitol-sal** complementado con cloruro de sodio al 7,5% (el cual inhibe el crecimiento de la mayoría de los microorganismos), y de manitol (fermentado por *S. aureus,* pero no por la mayoría de las restantes especies de estafilococos).



FIG. 18.8 Colonias de *Staphylococcus aureus* en una placa de agar sangre de carnero. Obsérvese que las colonias presentan un tamaño grande y son β-hemolíticas.

Identificación

Se pueden utilizar pruebas bioquímicas relativamente sencillas (p. ej., reacciones positivas para la **coagulasa,** proteína A, nucleasa termoestable y fermentación de manitol) para diferenciar *S. aureus*. Las colonias parecidas a *S. aureus* se reconocen en la mayoría de los laboratorios mezclando una suspensión de gérmenes con una gota de plasma y observando cómo se agregan los gérmenes (prueba de la coagulasa positiva). Otra opción es inocular el plasma introducido en el tubo de prueba con el germen y controlar a las 4 y 24 horas si se ha formado un coágulo (prueba de la coagulasa en tubo positiva). La identificación de estafilococos coagulasa-positivos es más compleja y tradicionalmente se requiere el uso de sistemas de identificación comerciales. Más recientemente, se ha usado la espectrometría de masas para identificar los estafilococos, así como a muchos otros microorganismos, con un elevado nivel de precisión y con rapidez en la obtención de resultados (generalmente unos minutos). Históricamente, el análisis del ADN genómico mediante electroforesis en gel de campo pulsado o técnicas similares era el método usado con más frecuencia para caracterizar las cepas a nivel de subespecies; sin embargo, la secuenciación de la totalidad del genoma está convirtiéndose rápidamente en el instrumento de elección para determinar los subtipos de microorganismos con fines epidemiológicos.

Detección de anticuerpos

Muchos pacientes con infecciones de larga evolución por *S. aureus* tienen anticuerpos contra los ácidos teicoicos de la pared celular. Sin embargo, esta prueba no se realiza ya en muchos hospitales porque es menos sensible que las pruebas basadas en cultivo o en la determinación de ácidos nucleicos.

Tratamiento, prevención y control

Los estafilococos desarrollaron una rápida resistencia a los antibióticos después de la introducción de la penicilina, y en la actualidad una proporción inferior al 10% de las cepas es sensible a este antibiótico. Esta resistencia está mediada por la enzima **penicilinasa** (β-lactamasa específica para las penicilinas), la cual hidroliza el anillo β-lactámico de la penicilina. Los problemas asociados a los estafilococos resistentes a la penicilina impulsaron el desarrollo de **penicilinas semisintéticas** resistentes a la hidrólisis por β-lactamasas (p. ej., meticilina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina). Lamentablemente, los estafilococos desarrollaron también resistencia a estos antibióticos. En este momento, la mayor parte de *S. aureus* responsables de las infecciones hospitalarias y comunitarias son resistentes a estos antibióticos y estas cepas de SARM son resistentes a todos los antibióticos β-lactámicos (es decir, penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos). No todas las bacterias dentro de una población resistente pueden mostrar dicha resistencia en las pruebas de susceptibilidad tradicionales **(resistencia heterogénea);** por tanto, el método definitivo para identificar que una cepa es resistente es la detección de los genes *mecA o mecC* que codifican la proteína ligadora de penicilina *(PBP2α)* responsable de la resistencia.

Los pacientes con infecciones localizadas de la piel y de partes blandas pueden ser tratados por lo general por medio de incisión y drenaje de los abscesos. Si la infección afecta a una mayor área o si hay signos sistémicos, entonces está indicado el tratamiento antibiótico. Dado que las cepas de SARM son responsables de una proporción significativa de infecciones adquiridas en el hospital y en la comunidad, el tratamiento empírico debe incluir antibióticos activos contra las cepas de SARM. El tratamiento oral puede incluir trimetoprima-sulfametoxazol, una tetraciclina de acción prolongada como doxiciclina o minociclina, clindamicina o linezolid. La resistencia a la clindamicina es común en algunas comunidades, y el empleo de linezolid se ve limitado por su coste y su toxicidad. La vancomicina es el fármaco de elección para el tratamiento intravenoso, y la daptomicina, la tigeciclina o el linezolid son alternativas aceptables.

Los estafilococos han demostrado una gran capacidad para desarrollar resistencia a la mayoría de los antibióticos. Hasta hace poco tiempo, el único antibiótico que había mantenido su actividad de manera uniforme contra los estafilococos era la vancomicina, que es el antibiótico de elección en la actualidad como tratamiento de los estafilococos resistentes a meticilina. Por desgracia, recientemente se han aislado cepas de *S. aureus* con dos mecanismos de **resistencia a vancomicina.** Se ha descrito resistencia de bajo nivel en cepas de *S. aureus* con una pared celular más gruesa y desorganizada. Se ha propuesto que las moléculas de vancomicina quedarían atrapadas en la matriz de la pared celular y no podrían alcanzar la membrana citoplasmática, en la cual alterarían la síntesis de la pared celular. La resistencia de alto nivel está codificada por el operón del gen *van*A procedente de enterococos resistentes a vancomicina. Estas bacterias presentan una capa modificada de peptidoglucano que no fija las moléculas de vancomicina. Este tipo de resistencia es muy infrecuente en la actualidad. No obstante, si estos estafilococos resistentes se diseminasen, el tratamiento antibiótico de las infecciones producidas por ellos resultaría entonces complicado.

Los estafilococos son microorganismos ubicuos de la piel y las mucosas, y es frecuente su introducción a través de interrupciones de la continuidad de la piel. Sin embargo, el número de microorganismos necesarios para que se produzca una infección **(dosis infecciosa)** es generalmente elevado, a no ser que exista un cuerpo extraño en la herida (p. ej., suciedad, astillas, grapas). Una limpieza correcta de la herida y la aplicación de un desinfectante adecuado (como jabón germicida, solución de yodo, hexaclorofeno) permite evitar la mayoría de las infecciones en individuos sanos.

La transmisión horizontal de los estafilococos de una persona a otra es más difícil de prevenir. Un ejemplo de esto son las infecciones de la herida quirúrgica, las cuales pueden ser producidas por un número relativamente bajo de microorganismos debido a la posible presencia de cuerpos extraños o tejido desvitalizado. Aunque no resulta realista esterilizar al personal de quirófano y el ambiente, el riesgo de contaminación durante una intervención quirúrgica se puede disminuir mediante un lavado correcto de manos y la cobertura de las superficies de piel expuestas. La diseminación de los microorganismos resistentes a meticilina resulta, igualmente, difícil de controlar debido a que el portador nasofaríngeo asintomático representa el origen más frecuente de estos microorganismos.

Bibliografía

Aliberti S, Reyes L, Faverio P, et al. Global initiative for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect*. 2016;16:1364–1376.

Bukowski M, Wladyka B, Dubin G. Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *Toxins*. 2010;2:1148–1165.

Das S, Lindemann C, Young B et al. *Natural mutations in a Staphylococcus aureus virulence regulator attenuate cytotoxicity but permit bacteremia and abscess formation. PNAS*. 2016: E3101–E3110.

Fournier B, Philpott D. Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:521–540.

Hall PR, Elmore BO, Spang CH, et al. Nox2 modification of LDL is essential for optimal apolipoprotein B-mediated control of *agr* Type III *Staphylococcus aureus* quorum-sensing. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003166.

Ippolito G, Leone S, Lauria FN, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis*. 2010;14(Suppl. 4):S7–S11.

James E, Edwards A, Wigneshweraraj S. Transcriptional downregulation of *agr* expression in *Staphylococcus aureus* during growth in human serum can be overcome by constitutively active mutant forms of the sensor kinase AgrC. *FEMS Microbiol Lett*. 2013;349:153–162.

Krakauer T, Stiles B. The staphylococcal enterotoxin (SE) family. *Virulence*. 2013;4:759–773.

Kurlenda J, Grinholc M. Current diagnostic tools for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Mol Diagn Ther*. 2010;14:73–80.

Limbago BM, Kallen AJ, Zhu W, et al. Report of the 13th vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from the United States. *J Clin Microbiol*. 2014;52:998–1002.

Los FC, Randis TM, Aroian RV, et al. Role of pore-forming toxins in bacterial infectious diseases. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013;2:173–207.

Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:143–162.

Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, et al. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2006;43:953–960.

Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care associated blood stream infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:647–656.

Silversides J, Lappin E, Ferguson A. Staphylococcal toxic shock syndrome: mechanisms and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:392–400.

Singer A, Talan D. Management of skin abscesses in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2014;370:1039–1047.

Stanley J, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355:1800–1810.

Tan L, Li SR, Jiang B, et al. Therapeutic targeting of the *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (agr) system. *Frontier Microbiol.* 2018;9:1–11.

Tang Y, Stratton C. *Staphylococcus aureus*: an old pathogen with new weapons. *Clin Lab Med.* 2010;30:179–208.

Uhlemann AC, Otto M, Lowy FD, et al. Evolution of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol.* 2014;21:563–574.

Vandenesch F, Lina G, Henry T. *Staphylococcus aureus* hemolysins, bi-component leukocidins, and cytolytic peptides: a redundant arsenal of membrane-damaging virulence factors? Front. *Cell Infect Microbiol.* 2012;2(12).

Zhu W, Murray PR, Huskins WC, et al. Dissemination of an *Enterococcus* Inc18-Like vanA plasmid associated with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4314–4320.

Estudio de un caso y preguntas

Un joven de 18 años cayó sobre la rodilla mientras jugaba al baloncesto. La rodilla le dolía, pero la piel de la zona estaba intacta. Al día siguiente, la rodilla tenía un aspecto tumefacto y continuaba presentando dolor, por lo que el joven acudió al servicio de urgencias. Se le aspiró de la rodilla un líquido claro y el médico prescribió un tratamiento sintomático. Dos días después, reapareció la hinchazón, aumentó el dolor y apareció eritema en la rodilla. El paciente regresó al servicio de urgencias debido a que presentaba malestar general y una temperatura oral de 38,8 °C. El aspirado de la rodilla mostró un líquido sinovial turbio, y los cultivos del líquido y los hemocultivos obtuvieron resultados positivos para *S. aureus*.

1. Cite dos posibles orígenes de este microorganismo.
2. Los estafilococos producen una gran variedad de enfermedades, como diversas infecciones cutáneas, endocarditis, intoxicación alimentaria, SPEE y SST. ¿En qué se diferencian los síntomas clínicos de estas enfermedades de los de la infección de este paciente? ¿Cuáles de estas enfermedades son intoxicaciones?
3. ¿Qué toxinas están implicadas en las infecciones estafilocócicas? ¿Qué enzimas estafilocócicas se han propuesto como factores de virulencia?
4. ¿Qué estructuras de la célula estafilocócica y qué toxinas protegen a la bacteria de la fagocitosis?
5. ¿Cuál es el tratamiento de elección para las infecciones estafilocócicas? Exponga dos ejemplos.

19: *Streptococcus* y *Enterococcus*

Un niño de 8 años fue atendido por su pediatra con febrícula y un exantema eritematoso difuso sobre el pecho que se desarrolló en 2 días después de quejarse de dolor de garganta. La zona amigdalina presentaba un exudado que le cubría también la lengua. Se confirmó el diagnóstico de escarlatina mediante una prueba antigénica positiva para *Streptococcus* del grupo A de una muestra de la garganta. Los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* abarcan un gran número de especies capaces de causar un amplio abanico de enfermedades.

1. ¿Qué localizaciones del cuerpo humano se hallan normalmente colonizadas por *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae*? ¿De qué modo se relaciona este hecho con las infecciones causadas por estas bacterias?
2. Los estreptococos viridans (es decir, los estreptococos α-hemolíticos y no hemolíticos) se subdividen en cinco grupos. ¿Cuáles son los grupos y las enfermedades específicas asociadas con cada uno de los grupos?
3. Los *Enterococcus,* al igual que muchas otras bacterias, pueden causar infecciones del tracto urinario, pero fundamentalmente en pacientes hospitalizados. ¿Qué características de estas bacterias son responsables de la predilección para la enfermedad en esta población?
4. ¿Qué propiedades bioquímicas se usan para separar a los enterococos de los estafilococos y los estreptococos?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Streptococcus pyogenes (grupo A)

Palabras clave

Grupo A, faringitis, pioderma, fiebre reumática, glomerulonefritis.

Biología y virulencia

- Cocos grampositivos de crecimiento rápido, que se disponen en cadenas; carbohidratos específicos del grupo (antígeno A) y proteínas específicas del tipo (proteína M) en la pared celular.
- La virulencia se determina por la capacidad de evitar la fagocitosis (mediada principalmente por la cápsula, las proteínas M y similares a M, y la C5a peptidasa), adherirse a las células del huésped e invadirlas (proteína M, ácido lipoteicoico y proteína F) y producir toxinas (exotoxinas pirógenas del estreptococo, estreptolisina S, estreptolisina O, estreptocinasa, ADNasas).

Epidemiología

- Colonización transitoria de las vías respiratorias altas y de la piel cuando la enfermedad se produce por cepas de reciente adquisición (antes de que se generen anticuerpos protectores).
- Faringitis e infecciones de partes blandas causadas típicamente por cepas con diferentes proteínas M.
- Transmisión de persona a persona mediante las gotitas respiratorias (faringitis) o a través de heridas de la piel después del contacto directo con un individuo infectado, con un fómite o con un artrópodo vector.
- Las personas de más riesgo para padecer la enfermedad son los niños de 5 a 15 años (faringitis); los niños de entre 2 y 5 años que tienen mala higiene (pioderma); los pacientes con infecciones de partes blandas (síndrome del *shock* tóxico estreptocócico); los pacientes con antecedentes de faringitis estreptocócicas (fiebre reumática, glomerulonefritis) o infecciones de partes blandas (glomerulonefritis).

Enfermedades

- Responsable de enfermedades supurativas (faringitis, infecciones de partes blandas, síndrome del *shock* tóxico estreptocócico) y no supurativas (fiebre reumática, glomerulonefritis).

Diagnóstico

- La microscopia resulta útil en las infecciones de partes blandas, pero no para la faringitis o las complicaciones supurativas.
- Las pruebas directas para el antígeno del grupo A resultan útiles para el diagnóstico de faringitis estreptocócica.
- Los aislamientos identificados por la reacción negativa con la catalasa y positiva con L-pirrolidonil arilamidasa (PYR), susceptibilidad a la bacitracina y presencia de antígeno específico del grupo (antígeno del grupo A).
- La prueba de antiestreptolisina O (ASLO) resulta útil para confirmar la fiebre reumática o la glomerulonefritis asociada a la faringitis estreptocócica; se deben realizar pruebas anti-DNasa B para la glomerulonefritis asociada a faringitis o infecciones de partes blandas.

Tratamiento, prevención y control

- Se emplea penicilina V o amoxicilina para tratar la faringitis; cefalosporina oral o macrólido en los pacientes alérgicos a la penicilina; penicilina intravenosa más clindamicina en las infecciones sistémicas.
- El estado de portador orofaríngeo que ocurre después del tratamiento se puede volver a tratar; no está indicado el tratamiento en portadores asintomáticos de larga duración porque los antibióticos pueden alterar la flora protectora normal.
- En los pacientes con faringitis, iniciar tratamiento antibiótico en los primeros 10 días previene la aparición de fiebre reumática.
- Para la glomerulonefritis, no está indicado ningún tratamiento o profilaxis antibiótica específica.
- En los pacientes con antecedentes de fiebre reumática, se debe administrar profilaxis antibiótica antes de las intervenciones (p. ej., dentales) que puedan producir bacteriemias que den lugar a endocarditis.

Streptococcus agalactiae **(grupo B)**

Palabras clave

Grupo B, enfermedad neonatal, cribado en mujeres embarazadas.

Biología y virulencia

- Cocos grampositivos de crecimiento rápido dispuestos en cadenas; carbohidratos específicos de grupo (antígeno B) y carbohidratos capsulares específicos de tipo (Ia, Ib, II-VIII).
- Virulencia determinada principalmente por la capacidad de evitar la fagocitosis (mediada por la cápsula).

Epidemiología

- Colonización asintomática de la vía respiratoria alta y el aparato urogenital.
- Enfermedad de aparición precoz adquirida por el neonato a partir de la madre durante el embarazo o el parto.
- Los neonatos muestran un riesgo aumentado de infección si: 1) se produce una rotura prematura de las membranas, un parto prolongado, un parto pretérmino o una enfermedad por estreptococos del grupo B materna diseminada, y 2) la madre no tiene anticuerpos específicos contra el tipo y sus concentraciones de complemento son bajas.
- Las mujeres con colonización genital tienen riesgo de enfermedad posparto.
- Los hombres y las mujeres no embarazadas con cáncer, diabetes mellitus o alcoholismo tienen un mayor riesgo de enfermedad.
- Sin incidencia estacional.

Enfermedades

- Responsable de la enfermedad neonatal (enfermedad de aparición precoz y tardía con meningitis, neumonía y bacteriemia), infecciones en gestantes (endometritis, infecciones de las heridas e infecciones urinarias) y en otros adultos (bacteriemia, neumonía, infecciones óseas y articulares, infecciones cutáneas y de tejidos blandos).

Diagnóstico

- Microscopia útil para meningitis (líquido cefalorraquídeo [LCR]), neumonía (secreciones respiratorias bajas) e infecciones de las heridas (exudado).
- Las pruebas antigénicas resultan menos sensibles que la microscopia y no se deberían emplear.
- Los cultivos son la prueba más sensible; se necesita un medio de cultivo selectivo (p. ej., LIM) para detectar a las portadoras vaginales.
- Se comercializan pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar a las portadoras vaginales durante el embarazo; actualmente se necesita un caldo de cultivo enriquecido para que la sensibilidad sea óptima.
- Las cepas se identifican por la presencia de carbohidratos de la pared celular específicos del grupo o por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.

Tratamiento, prevención y control

- La penicilina G es el fármaco de elección; hasta identificar al patógeno se administra tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (cefalosporina de amplio espectro + aminoglucósido); en pacientes con infecciones graves se emplea una combinación de penicilina y aminoglucósido; en pacientes alérgicos a la penicilina se usa vancomicina o una cefalosporina.
- Para bebés de alto riesgo se administra penicilina al menos 4 horas antes del parto.
- No hay vacunas disponibles actualmente.

Streptococcus pneumoniae

Palabras clave

Diplococos, cápsula, neumonía, meningitis, vacuna.

Biología y virulencia

- Cocos grampositivos elongados dispuestos en parejas (diplococos) o cadenas cortas; la pared celular contiene ácido teicoico rico en fosforilcolina (polisacárido C), que es necesario para la actividad de la enzima autolítica (amidasa).
- La virulencia viene determinada por su capacidad de colonizar la orofaringe (adherencias a las proteínas de superficie), extenderse por tejidos normalmente estériles (neumolisina, proteasa de inmunoglobulina A), estimular la respuesta inflamatoria local (ácido teicoico, fragmentos de peptidoglucano, neumolisina) y escapar de la fagocitosis (cápsula de polisacáridos).
- Responsable de neumonía, sinusitis y otitis media, meningitis y bacteriemia.

Epidemiología

- La mayoría de las infecciones están producidas por la diseminación endógena desde la nasofaringe o la orofaringe colonizadas hasta regiones alejadas (p. ej., pulmones, senos, oídos, sangre y meninges); la propagación de persona a persona mediante las gotitas respiratorias es rara.
- La colonización es más elevada en niños pequeños y sus contactos.
- Las personas con antecedentes de infección vírica del árbol respiratorio o de otras situaciones que puedan interferir con la eliminación de las bacterias de la vía respiratoria tienen riesgo aumentado de enfermedad pulmonar.
- Los niños y los ancianos tienen gran riesgo de meningitis.
- Los pacientes con enfermedades hematológicas (neoplasias, anemia de células falciformes) o con asplenia funcional están en riesgo de presentar sepsis fulminante.
- Aunque el microorganismo es ubicuo, la enfermedad es más frecuente en los meses fríos.

Diagnóstico

- La microscopia es muy sensible, al igual que el cultivo, a no ser que el paciente haya sido tratado con antibióticos.
- Las pruebas antigénicas para el polisacárido C del neumococo son sensibles en el LCR (meningitis), pero no para la orina (meningitis, neumonía, otras infecciones).
- Las pruebas basadas en los ácidos nucleicos son las pruebas de elección para el diagnóstico de meningitis, sobre todo en pacientes que se han tratado con antibióticos.
- El cultivo requiere la utilización de medios enriquecidos con nutrientes (p. ej., agar sangre de carnero); el microorganismo es sensible a un gran número de antibióticos, por lo que el cultivo puede arrojar resultados negativos en los pacientes sometidos a un tratamiento parcial.
- Las cepas se identifican por la actividad catalasa (negativa), la sensibilidad a optoquina y la solubilidad en bilis.

Tratamiento, prevención y control

- La penicilina es el fármaco de elección para las cepas sensibles, aunque las resistencias son cada vez más frecuentes.
- La vancomicina combinada con ceftriaxona se utiliza como tratamiento empírico; en pacientes con cepas sensibles puede usarse una cefalosporina, fluoroquinolona o vancomicina.
- La inmunización con una vacuna conjugada de 13 serotipos se recomienda en todos los niños menores de 2 años; se recomienda la administración de una vacuna polisacárida de 23 serotipos en los adultos con riesgo de adquirir la enfermedad.

Enterococcus

Palabras clave

Diplococos, portadores gastrointestinales, resistencia farmacológica, infecciones del tracto urinario, peritonitis.

Biología y virulencia

- Cocos grampositivos dispuestos en parejas y cadenas cortas (morfológicamente similares a *S. pneumoniae*).
- Pared celular con antígeno específico de grupo (ácido glicerol teicoico del grupo D).
- La virulencia está mediada por la capacidad para adherirse a las superficies del huésped y de formar biopelículas, y por la resistencia a antibióticos.

Epidemiología

- Coloniza el aparato digestivo de seres humanos y animales; propagación a otras superficies mucosas si los antibióticos de amplio espectro eliminan la población bacteriana normal.
- La estructura de la pared celular es la típica de las bacterias grampositivas, lo que les permite sobrevivir sobre superficies del entorno durante períodos prolongados.
- La mayoría de las infecciones son endógenas (a partir de la flora bacteriana del paciente); algunas se deben a la propagación de un paciente a otro.
- Entre los pacientes con mayor riesgo de contraer la infección están aquellos que se mantienen hospitalizados durante períodos prolongados y los tratados con antibióticos de amplio espectro (en particular con cefalosporinas, a las cuales los enterococos muestran resistencia natural).

Enfermedades

- Las enfermedades abarcan infecciones del tracto urinario, peritonitis (normalmente polimicrobiana), infecciones de las heridas y bacteriemia, con o sin endocarditis.

Diagnóstico

- Crece fácilmente en medios comunes no selectivos; se distingue de microorganismos relacionados mediante pruebas simples (catalasa-negativos, PYR positiva, resistente a bilis y optoquina).

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento de las enfermedades graves requiere la combinación de un aminoglucósido con un antibiótico activo de la pared celular (penicilina, ampicilina o vancomicina); entre los fármacos más modernos para las bacterias resistentes a antibióticos están el linezolid, la daptomicina, la tigeciclina y la quinupristina/dalfopristina.
- La resistencia a antibióticos a cada uno de estos fármacos cada vez es más frecuente y las infecciones con muchas cepas (en particular *Enterococcus faecium*) no son tratables con ningún antibiótico.
- Para la prevención y el control de las infecciones se requiere una restricción cuidadosa del uso de antibióticos y la puesta en marcha de prácticas de control de la infección adecuadas.

Los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* son un grupo formado por diversos **cocos grampositivos** que normalmente se disponen **en parejas o en cadenas** (a diferencia de los racimos formados por *Staphylococcus*) (tabla 19.1). La mayoría de las especies son anaerobios facultativos, y algunos crecen únicamente en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono **(crecimiento capnofílico).** Sus exigencias nutricionales son complejas, y su aislamiento requiere el uso de medios enriquecidos con sangre o suero. Son capaces de fermentar carbohidratos, proceso que produce ácido láctico, y son **catalasa-negativos.** El número de cocos grampositivos catalasa-negativos reconocidos como patógenos humanos sigue en aumento; sin embargo, los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* son los que se aíslan con más frecuencia y son las cepas responsables de la mayoría de las enfermedades en el ser humano. El resto de géneros son relativamente infrecuentes y se enumeran en la tabla 19.2, pero no se comentan con más detalle.

Microorganismo	Origen histórico
Streptococcus	*streptus,* flexible; *coccus,* grano o baya (un grano o baya flexible; en referencia al aspecto de las largas y flexibles cadenas de cocos)
S. agalactiae	*agalactia,* necesidad de leche (la cepa inicial [bautizada como *S. mastitidis*] originaba mastitis bovina)
S. anginosus	*anginosus,* relativo a la angina
S. constellatus	*constellatus,* tachonado de estrellas (la cepa aislada inicialmente se encontraba inmersa en agar y la colonia de mayor tamaño estaba rodeada de otras colonias más pequeñas; la formación en satélite no tiene lugar alrededor de las colonias situadas sobre la superficie de una placa de agar)
S. dysgalactiae	*dys,* enfermo, duro; *galactia,* relativo a la leche (pérdida de la secreción de leche; las cepas causaban mastitis bovina)
S. gallolyticus	*gallatum,* galato; *lyticus,* aflojar (capaz de hidrolizar o digerir el metil galato)
S. intermedius	*intermedius,* intermedio (confusión inicial acerca de si se trataba de una bacteria aerobia o anaerobia)
S. mitis	*mitis,* leve (se pensó, erróneamente, que producía infecciones leves)
S. mutans	*mutans,* cambiante (cocos que pueden adoptar un aspecto bacilar, en especial cuando se aíslan inicialmente en un cultivo)
S. pneumoniae	*pneumon,* los pulmones (causa neumonía)
S. pyogenes	*pyus,* pus; *gennaio,* engendrar o producir (productor de pus; se asocia habitualmente a la formación de pus en heridas)
S. salivarius	*salivarius,* salivar (se detecta en la saliva)
Enterococcus	*enteron,* intestino; *coccus,* baya (cocos intestinales)
E. faecalis	*faecalis,* relativo a las heces
E. faecium	*faecium,* de las heces
E. gallinarum	*gallinarum,* de las gallinas (las fuentes originales eran los intestinos de las aves de corral domésticas)
E. casseliflavus	*casseli,* de Kassel; *flavus,* amarillo (amarillo de Kassel)

Tabla 19.2

Cocos grampositivos catalasa-negativos y sus enfermedades

Microorganismo	Enfermedades
Abiotrophia	Bacteriemia, endocarditis (válvulas originales y protésicas), abscesos cerebrales y meningitis nosocomiales, infecciones oculares
Aerococcus	Bacteriemia, endocarditis, infecciones del tracto urinario
Enterococcus	Bacteriemia, endocarditis, infecciones del tracto urinario, peritonitis, infecciones de heridas
Granulicatella	Bacteriemia, endocarditis (válvulas originales y protésicas), infecciones oculares
Lactococcus	Bacteriemia en pacientes inmunocomprometidos, endocarditis (válvulas originales y protésicas), infecciones del tracto urinario, osteomielitis
Leuconostoc	Infecciones oportunistas, como bacteriemia, infecciones de heridas, infecciones del sistema nervioso central y peritonitis
Pediococcus	Infecciones oportunistas, como bacteriemia en individuos con inmunodepresión grave
Streptococcus	Véanse las tablas 19.3 y 19.4

La clasificación de las más de 100 especies que componen el género *Streptococcus* es complicada debido a que se utilizan tres sistemas diferentes parcialmente coincidentes: 1) propiedades serológicas: **grupos de Lancefield** (originalmente, A W); 2) **patrones hemolíticos:** hemólisis completa (beta [β]), hemólisis incompleta (alfa [α]) y ausencia de hemólisis (gamma [γ]), y 3) **propiedades bioquímicas (fisiológicas).** Aunque constituye una simplificación en exceso, es práctico pensar que los estreptococos se dividen en dos grupos: 1) los estreptococos β-hemolíticos, que se clasifican según los grupos de Lancefield, y 2) los estreptococos α-hemolíticos y γ-hemolíticos, que se clasifican por pruebas bioquímicas. Este último grupo se denomina colectivamente **estreptococos viridans,** nombre derivado de *viridis* (en latín, «verde»), que hace referencia al pigmento verde formado por la hemólisis parcial en el agar sangre.

Rebecca Lancefield desarrolló en 1933 el sistema de clasificación serológica. Las cepas β-hemolíticas poseen antígenos de pared celular específicos de grupo, la mayoría de los cuales son carbohidratos. Estos antígenos se pueden detectar fácilmente con pruebas inmunológicas y han sido útiles para la identificación rápida de algunos patógenos estreptocócicos importantes. Por ejemplo, una enfermedad causada por *Streptococcus pyogenes* (clasificado como *Streptococcus* de grupo A en el sistema de Lancefield) causa faringitis estreptocócica. El antígeno de grupo de este microorganismo se puede detectar en los exudados faríngeos mediante una variedad de inmunoanálisis comerciales rápidos en el punto de asistencia, que son pruebas utilizadas habitualmente en los laboratorios de las consultas. El sistema de Lancefield se restringe en la actualidad a un número reducido de especies de estreptococos (sobre todo de los grupos A y B; los grupos C, F y G también son importantes; tabla 19.3).

Tabla 19.3

Clasificación de estreptococos β-hemolíticos comunes

Grupo	Especie representativa	Enfermedades
A	*S. pyogenes*	Faringitis, infecciones de la piel y partes blandas, bacteriemia, fiebre reumática, glomerulonefritis aguda
	Grupo *S. anginosus*	Abscesos
B	*S. agalactiae*	Enfermedad neonatal, endometritis, infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, bacteriemia, neumonía, infecciones de la piel y de partes blandas
C	*S. dysgalactiae*	Faringitis, glomerulonefritis aguda
F, G	Grupo *S. anginosus*	Abscesos
	S. dysgalactiae	Faringitis, glomerulonefritis aguda

Los enterococos («cocos entéricos») se clasificaban inicialmente como **estreptococos del grupo D** ya que comparten el **antígeno de la pared celular del grupo D,** que es un ácido glicerol teicoico, con otros estreptococos. En 1984 los enterococos volvieron a clasificarse dentro del género *Enterococcus,* compuesto en la actualidad de 58 especies; sin embargo, relativamente pocas especies son relevantes para el ser humano. Las cepas y especies que se aíslan con más frecuencia y que tienen importancia clínica son ***Enterococcus faecalis*** y ***E. faecium. E. gallinarum*** y ***E. casseliflavus*** también colonizan con frecuencia al aparato digestivo y su importancia radica en su resistencia inherente a la vancomicina.

Los estreptococos viridans se subdividen en cinco grupos clínicamente distintos (tabla 19.4). Algunas especies de los estreptococos viridans pueden ser β-hemolíticos así como α-hemolíticos y no hemolíticos, lo que lamentablemente ha dado lugar a que estas bacterias se clasifiquen según los grupos de Lancefield como estreptococos viridans. Aunque la clasificación de los estreptococos es algo confusa, la enfermedad clínica está bien definida en relación con las especies individuales, lo que formará el énfasis en lo que resta del capítulo.

Tabla 19.4

Clasificación del grupo viridans de *Streptococcus*

Grupo	Especies representativas	Enfermedades
Anginosus	*S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius*	Abscesos cerebrales, orofaríngeos y en la cavidad peritoneal
Mitis	*S. mitis, S. pneumoniae, S. oralis*	Endocarditis subaguda, sepsis en pacientes neutropénicos, neumonía, meningitis
Mutans	*S. mutans, S. sobrinus*	Caries dental, bacteriemia
Salivarius	*S. salivarius*	Bacteriemia, endocarditis
Bovis	*S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus,* subespecie *pasteurianus*	Bacteriemia asociada a cáncer digestivo (subespecie *gallolyticus*); meningitis (subespecie *pasteurianus*)
No agrupados	*S. suis*	Meningitis, bacteriemia, síndrome del *shock* tóxico estreptocócico

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes origina diversas enfermedades supurativas (caracterizadas por la formación de pus) y no supurativas (cuadro 19.1). Aunque este microorganismo constituye la causa más frecuente de faringitis bacteriana, la fama de estos microorganismos, conocidos popularmente como «bacterias comecarne», se debe a la mionecrosis potencialmente mortal que provocan.

Cuadro 19.1 Enfermedades estreptocócicas y enterocócicas: resúmenes clínicos

***Streptococcus pyogenes* (grupo A)**

Infecciones supurativas

Faringitis: *faringe enrojecida normalmente con presencia de exudados; las adenopatías cervicales pueden ser notorias.*
Escarlatina: *exantema eritematoso difuso que comienza en el tórax y se propaga a las extremidades; complicación de faringitis estreptocócica.*
Pioderma: *infección cutánea localizada con vesículas que progresan a pústulas; sin datos de enfermedad sistémica.*
Erisipelas: *infección cutánea localizada con dolor, inflamación, hipertrofia de ganglios linfáticos y síntomas sistémicos.*
Celulitis: *infección de la piel que afecta a los tejidos subcutáneos.*
Fascitis necrosante: *infección profunda de la piel que supone la destrucción de las capas muscular y adiposa.*
Síndrome del* shock *tóxico estreptocócico: *infección sistémica multiorgánica que simula un síndrome de shock* tóxico estafilocócico; sin embargo, la mayoría de los pacientes están bacteriémicos y con indicios de fascitis.
Otras enfermedades supurativas: variedad de otras infecciones reconocidas, como sepsis puerperal, linfangitis y neumonía.

Infecciones no supurativas

Fiebre reumática: se caracteriza por cambios inflamatorios del corazón (pancarditis), las articulaciones (artralgias o artritis), los vasos sanguíneos y los tejidos subcutáneos.
Glomerulonefritis aguda: inflamación aguda de los glomérulos renales con edema, hipertensión, hematuria y proteinuria.

Streptococcus agalactiae (grupo B)

Enfermedad neonatal de comienzo precoz: en los 7 primeros días tras el nacimiento, los recién nacidos infectados desarrollan signos y síntomas de neumonía, meningitis y sepsis.
Enfermedad neonatal de comienzo tardío: más de 1 semana después del nacimiento, los recién nacidos desarrollan signos y síntomas de bacteriemia con meningitis.
Infecciones en mujeres embarazadas: la mayoría suele presentarse como endometritis en el posparto, infecciones de heridas e infecciones del tracto urinario; puede aparecer bacteriemia y complicaciones diseminadas.
Infecciones en otros pacientes adultos: las enfermedades más frecuentes son bacteriemia, neumonía, infecciones óseas y articulares, e infecciones de piel y partes blandas.

Otros estreptococos β-hemolíticos

Formación de abscesos en tejidos profundos: asociados al grupo de *S. anginosus.*
Faringitis: asociada a *S. dysgalactiae;* la enfermedad se parece a la causada por *S. pyogenes;* puede complicarse con glomerulonefritis aguda.

Estreptococos viridans

Formación de abscesos en tejidos profundos: asociado al grupo *S. anginosus.*
Septicemia en pacientes neutropénicos: asociada al grupo *S. mitis.*
Endocarditis subaguda: asociada a los grupos *S. mitis* y *S. salivarius.*
Caries dental: asociada al grupo *S. mutans.*
Neoplasias malignas en el aparato digestivo: asociadas al grupo *S. bovis* (*S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*).
Meningitis: asociada a *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus, S. suis* y al grupo *S. mitis.*

Streptococcus pneumoniae

Neumonía: *comienzo agudo con escalofríos intensos y fiebre mantenida; tos productiva con esputo sanguinolento; consolidación lobar.*
Meningitis: *infección grave que afecta a las meninges, con cefaleas, fiebre y sepsis; mortalidad elevada y defectos neurológicos graves en los supervivientes.*
Bacteriemia: *más frecuente en pacientes con meningitis que con neumonía, otitis media o sinusitis; sepsis abrumadora en pacientes asplénicos.*

Enterococcus faecalis y Enterococcus faecium

Infección del tracto urinario: *disuria y piuria, sobre todo en pacientes hospitalizados con sonda urinaria permanente y que reciben antibióticos cefalosporínicos de amplio espectro.*
Peritonitis: *tumefacción abdominal y dolor a la palpación después de un traumatismo o una cirugía abdominal; los pacientes manifiestan normalmente un cuadro agudo con fiebre y hemocultivos positivos; típicamente es una infección polimicrobiana.*
Bacteriemia: *asociada a una infección localizada o a endocarditis.*
Endocarditis: *infección del endotelio o las válvulas cardíacas; asociada a bacteriemia persistente; puede presentarse de forma aguda o crónica.*

Fisiología y estructura

Las cepas de *S. pyogenes* son cocos esféricos de diámetro comprendido entre 1 y 2 µm que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas de mayor longitud cuando crecen en medios de cultivo (fig. 19.1). Su crecimiento es óptimo en el medio de agar sangre enriquecido, pero se inhibe cuando contiene una concentración elevada de glucosa. Después de 24 horas de incubación se observan pequeñas colonias blancas de 1-2 mm con grandes zonas de β-hemólisis (fig. 19.2).

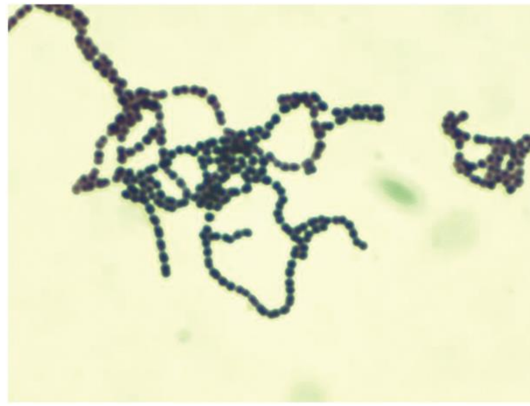


FIG. 19.1 Tinción de Gram de *Streptococcus pyogenes*.

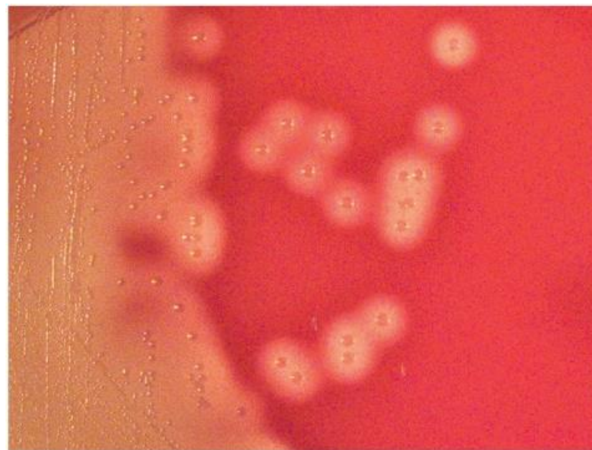


FIG. 19.2 *Streptococcus pyogenes* (grupo A) se muestran típicamente como pequeñas colonias con una gran zona de hemólisis.

Se ha estudiado detalladamente la estructura antigénica de *S. pyogenes*. El marco estructural básico de la pared celular es la capa de peptidoglucano, la cual tiene una composición parecida a la de otras bacterias grampositivas. En el interior de la pared celular se encuentran los antígenos específicos de grupo y de tipo. El **carbohidrato específico de grupo,** el cual constituye aproximadamente el 10% del peso seco de la célula **(antígeno del grupo A de Lancefield),** es un dímero de *N*-acetilglucosamina y de ramnosa. Este antígeno se usa para clasificar a los estreptococos del grupo A y distinguirlos de otros grupos de estreptococos. La **proteína M** es la principal proteína específica de tipo que se asocia a los estreptococos virulentos. Se compone de dos cadenas polipeptídicas que forman una hélice alfa. La proteína se ancla a la membrana citoplasmática, se extiende a través de la pared celular y sobresale por encima de la superficie celular. El extremo carboxilo, que está anclado en la membrana citoplasmática, y la porción de la molécula incluida en la pared celular están muy conservadas (por secuencia de aminoácidos) en todos los estreptococos del grupo A. El extremo amino, que se extiende sobre la superficie celular, origina las diferencias antigénicas observadas entre los más de cien serotipos de proteínas M. Las proteínas M se subdividen en moléculas de clase I y de clase II. Las proteínas M de clase I comparten los antígenos expuestos, mientras que las proteínas M de clase II carecen de antígenos expuestos comunes. A pesar de que las cepas portadoras de ambas clases de antígenos pueden provocar infecciones supurativas y glomerulonefritis, tan solo las bacterias que contienen proteínas M de clase I (antígenos expuestos comunes) producen fiebre reumática. La clasificación epidemiológica de *S. pyogenes* se basa en el análisis de las secuencias del gen *emm* que codifica las proteínas M. Otros componentes importantes de la pared celular de *S. pyogenes* son las **proteínas de superficie de tipo M,** el **ácido lipoteicoico** y la **proteína F.** Las proteínas de tipo M están codificadas por un complejo de más de 20 genes que componen la superfamilia de genes *emm*. Estos genes codifican las proteínas M, las proteínas de tipo M y otras proteínas que se unen a las inmunoglobulinas (Ig). El ácido lipoteicoico y la proteína F facilitan la unión a las células del huésped, al formar un complejo con la fibronectina que se encuentra presente en la superficie de las células del huésped.

Algunas cepas de *S. pyogenes* tienen una **cápsula** externa de ácido hialurónico, que no se diferencia a nivel antigénico del ácido hialurónico presente en los tejidos conjuntivos de mamífero. Dado que la cápsula puede proteger a la bacteria de la fagocitosis, las cepas encapsuladas son las responsables más probables de las infecciones sistémicas graves.

Patogenia e inmunidad

La virulencia de los estreptococos del grupo A está determinada por la capacidad de las bacterias de evadirse de la opsonización y la fagocitosis, de adherirse a la superficie de las células del huésped, invadir las células epiteliales y producir distintas toxinas y enzimas.

Interacciones huésped-parásito iniciales

S. pyogenes dispone de otros mecanismos para **evitar la opsonización y la fagocitosis.** La **cápsula de ácido hialurónico** es poco inmunogénica e interfiere con la fagocitosis. Las **proteínas M** interfieren también con la fagocitosis al bloquear la unión del componente C3b del complemento, que es un mediador importante en la fagocitosis. C3b puede ser degradado también por el factor H que se une a la superficie celular de la proteína M. Las proteínas de tipo M se asemejan a ella en su estructura y se hallan bajo el mismo control regulador. Estas proteínas interfieren en la fagocitosis al unirse ya sea al fragmento Fc de los anticuerpos o a la fibronectina, que bloquea la activación del complemento por la ruta alternativa y reduce la cantidad de C3b unido. Por último, todas las cepas de *S. pyogenes* tienen en la superficie una **peptidasa de C5a.** Esta serina proteasa inactiva C5a, que es una molécula quimiotáctica de neutrófilos y fagocitos mononucleares, y protege la bacteria de una depuración precoz de los tejidos infectados.

Se ha demostrado que en la **adherencia a las células del huésped** intervienen numerosos antígenos bacterianos distintos, los más importantes de los cuales son el ácido lipoteicoico, las proteínas M y la proteína F. La adherencia inicial es una interacción débil entre **el ácido lipoteicoico** y los sitios de unión de los ácidos grasos en la fibronectina y las células epiteliales. La adherencia posterior implica a la **proteína M,** la **proteína F** y otras adhesinas que interaccionan con los receptores específicos de las células del huésped.

S. pyogenes puede **invadir las células epiteliales,** un proceso mediado por la **proteína M** y la **proteína F,** así como por otros antígenos bacterianos. Se considera que esta internalización es importante tanto para el mantenimiento de las infecciones persistentes (p. ej., la faringitis estreptocócica recurrente) como para la invasión de los tejidos profundos.

Toxinas y enzimas

Las **exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spe),** conocidas originalmente como *toxinas eritrogénicas,* son fabricadas por las cepas lisogénicas de los estreptococos y son semejantes a la toxina producida por *Corynebacterium diphtheriae*. Se han descrito cuatro toxinas termolábiles inmunológicamente distintas (SpeA, SpeB, SpeC y SpeF) en *S. pyogenes* y en un reducido número de cepas estreptocócicas pertenecientes a los grupos C y G. Estas toxinas actúan como superantígenos e interaccionan tanto con los macrófagos como con los linfocitos T cooperadores con un aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias. Se cree que esta familia de exotoxinas es responsable de muchas de las manifestaciones clínicas de las enfermedades graves por estreptococos, incluida la fascitis necrosante y el síndrome del *shock* tóxico estreptocócico, además del exantema observado en pacientes con escarlatina. No está claro si el exantema es consecuencia del efecto directo de la toxina sobre el lecho capilar o es secundario a la reacción de hipersensibilidad, algo que se considera más probable.

La **estreptolisina S** es una hemolisina estable en presencia de oxígeno, no inmunogénica y ligada a la célula que puede lisar eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Puede estimular también la liberación de los contenidos lisosómicos después de ser englobada por este orgánulo y provoca la subsiguiente destrucción de la célula fagocítica. La estreptolisina S se produce en presencia de suero (la S indica estable en suero) y es la responsable de la β-hemólisis característica que se observa en el medio de agar sangre.

La **estreptolisina O** es una hemolisina lábil al oxígeno capaz de lisar eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células en cultivo. Esta hemolisina guarda relación antigénica con las toxinas lábiles al oxígeno que producen *S. pneumoniae, Clostridium tetani, C. perfringens, Bacillus cereus* y *Listeria monocytogenes*. Se forman anticuerpos con facilidad contra la estreptolisina O **(anticuerpos antiestreptolisina O [ASLO])** (esta característica los distingue de la estreptolisina S, y sirven para demostrar una infección reciente por estreptococos del grupo A (prueba ASLO). La estreptolisina O se **inhibe de forma irreversible por el colesterol** de los lípidos cutáneos, de forma que los pacientes con infecciones cutáneas no desarrollan anticuerpos ASLO.

Al menos se han descrito dos formas de **estreptocinasa (A y B).** Estas enzimas intervienen en la degradación del plasminógeno, con la consiguiente liberación de la proteína plasmina, que a su vez se encarga de la degradación de la fibrina y el fibrinógeno. Por tanto, estas enzimas pueden lisar los coágulos de sangre y los depósitos de fibrina y facilitar la rápida diseminación de *S. pyogenes* por los tejidos infectados. Los anticuerpos contra estas enzimas **(anticuerpos contra estreptocinasa)** son marcadores útiles de infección.

Se han descrito cuatro desoxirribonucleasas distintas a nivel inmunológico **(DNasas A-D).** Estas enzimas no son citolíticas, pero pueden despolimerizar el ácido desoxirribonucleico (ADN) existente en el pus. Este proceso reduce la viscosidad del material del absceso y facilita la diseminación de los microorganismos. Los anticuerpos desarrollados contra la DNasa B **(prueba anti-DNasa B)** son un marcador importante en pacientes con infecciones cutáneas que no elaboran anticuerpos contra la estreptolisina O (v. texto anterior).

Epidemiología

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han estimado que cada año se producen al menos 10 millones de casos de enfermedad no invasiva, y la faringitis y el pioderma son las infecciones más frecuentes, o alrededor del 15% de todos los pacientes con faringitis tienen una infección por *S. pyogenes* (casi todas las demás infecciones están causadas por virus). Alrededor del 20-30% de los pacientes con pioderma (impétigo) tienen una infección por *S. pyogenes*, mientras que el resto están infectados por *Staphylococcus aureus*.

Los estreptococos del grupo A pueden colonizar la bucofaringe de niños sanos y adultos jóvenes en ausencia de enfermedad clínica; sin embargo, el aislamiento de *S. pyogenes* en un paciente con faringitis se considera en general significativo. La colonización asintomática por *S. pyogenes* suele ser transitoria, viene regulada por la capacidad del paciente de orquestar una respuesta inmunitaria específica a la proteína M de la cepa colonizadora y la presencia de microorganismos competitivos en la orofaringe. Los pacientes no tratados producen anticuerpos contra la proteína M específica de la bacteria, lo que puede determinar inmunidad de por vida; sin embargo, esta respuesta de anticuerpos se reduce en los pacientes tratados.

En general, la enfermedad por *S. pyogenes* se debe a cepas de adquisición reciente que causan infección de la faringe o la piel antes de que se produzcan anticuerpos específicos o de que los microorganismos competidores sean capaces de proliferar. La faringitis producida por *S. pyogenes* representa una enfermedad que afecta fundamentalmente a niños de edades comprendidas entre 5 y 15 años, aunque los lactantes y los adultos también son vulnerables a esta entidad. El patógeno se transmite de una persona a otra a través de gotitas respiratorias. El hacinamiento, como en el caso de las aulas y las guarderías, incrementa la posibilidad de diseminación del microorganismo, en especial durante los meses de invierno. Las infecciones de partes blandas (p. ej., pioderma, erisipela, celulitis, fascitis) se ven precedidas generalmente de una colonización inicial de la piel por estreptococos del grupo A, después de la cual los microorganismos se introducen en los tejidos superficiales o profundos a través de una alteración de la barrera que constituye la piel.

Enfermedades clínicas

Enfermedades estreptocócicas supurativas

Faringitis

La **faringitis** se desarrolla generalmente entre 2 y 4 días después de la exposición al patógeno, con el inicio brusco de dolor de garganta, fiebre, malestar general y cefalea. La faringe posterior puede tener un aspecto eritematoso con presencia de exudado, y puede existir una acusada linfadenopatía cervical. A pesar de estos síntomas y signos clínicos, resulta difícil distinguir la faringitis estreptocócica de la faringitis vírica. El diagnóstico de certeza solo se puede conseguir mediante pruebas de laboratorio específicas.

La **escarlatina** es una complicación de la faringitis estreptocócica que tiene lugar cuando la cepa infecciosa es infectada por un bacteriófago que media en la producción de una exotoxina pirógena. Aparece un exantema eritematoso difuso, inicialmente en la parte superior del tórax, para luego extenderse a las extremidades en un plazo de 1 o 2 días desde el inicio de los síntomas clínicos de faringitis. Generalmente respeta la zona peribucal **(palidez peribucal),** así como las palmas y las plantas. La lengua está cubierta en un primer momento de un exudado blanco amarillento, posteriormente se descama y revela una superficie roja y denudada **(«lengua aframbuesada»).** El exantema, el cual palidece con la presión, se observa mejor en el abdomen y los pliegues cutáneos **(líneas de Pastia).** El exantema desaparece a lo largo de los 5 o 7 días siguientes y es sustituido por una descamación (exfoliación) de la capa cutánea superficial. Desde la introducción del tratamiento antimicrobiano son infrecuentes las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica (como la formación de abscesos alrededor de las amígdalas palatinas y en la parte posterior de la faringe).

Pioderma

El **pioderma (impétigo)** es una infección localizada y purulenta *(«pio»)* de la piel *(«derma»)* que afecta fundamentalmente a las zonas expuestas (p. ej., cara, brazos, piernas). La infección comienza cuando la piel se coloniza por *S. pyogenes* tras un contacto directo con una persona o fómites infectados (p. ej., prendas, sábanas o superficies contaminadas). Posteriormente el microorganismo se introduce en los tejidos subcutáneos a través de alguna interrupción de la barrera que supone la piel (p. ej., arañazo, picadura de insecto). Se forman vesículas que más tarde se transforman en pústulas (vesículas llenas de pus) para después romperse y producir costras. Los ganglios linfáticos regionales pueden encontrarse hipertrofiados, pero son infrecuentes los signos de infección sistémica (p. ej., fiebre, septicemia, afectación de otros órganos). Es típica la diseminación dérmica de la infección como consecuencia del rascado.

El pioderma se observa fundamentalmente en niños pequeños con malas condiciones de higiene personal, y suele registrarse durante los meses cálidos y húmedos. Aunque *S. pyogenes* es el agente etiológico de la mayoría de las infecciones estreptocócicas cutáneas, también pueden estar implicados algunos estreptococos de los grupos C y G. *S. aureus* aparece con frecuencia en las lesiones. Las cepas estreptocócicas que provocan infecciones cutáneas son diferentes de las que causan faringitis, aunque los serotipos del pioderma pueden colonizar la faringe y dar lugar a un estado de portador permanente.

Erisipela

La **erisipela** (*eritros,* rojo; *pella,* piel) es una infección aguda de la piel. Los pacientes presentan dolor local e inflamación (eritema, calor), linfadenomegalia y signos sistémicos (escalofríos, fiebre, leucocitosis). La piel afectada está típicamente sobreelevada y se distingue claramente de la no afectada (fig. 19.3). La erisipela se da con una frecuencia mayor en niños pequeños y ancianos; tradicionalmente afectaba a la cara, pero en la actualidad es más frecuente en las piernas, y por lo general se ve precedida de una infección respiratoria o cutánea por *S. pyogenes* (con menor frecuencia por estreptococos de los grupos C o G).



FIG. 19.3 Fase aguda de la erisipela en la pierna. Obsérvese el eritema en la zona afectada y la formación de ampollas. (De Emond, R.T., Rowland, H.A.K., Welsby, P., 1995. *Colour Atlas of Infectious Diseases,* third ed. Wolfe, London.)

Celulitis

A diferencia de lo descrito en el caso de la erisipela, la **celulitis** afecta de forma característica tanto a la piel como a los tejidos subcutáneos más profundos, y no está clara la distinción entre las áreas de piel infectada y no infectada. Al igual que en la erisipela, se observa una infección local y síntomas sistémicos. Es necesaria la identificación precisa del microorganismo implicado, ya que muchos microorganismos diferentes pueden producir celulitis.

Fascitis necrosante

La **fascitis necrosante** (también conocida como *gangrena estreptocócica*) es una infección que se desarrolla en la zona profunda del tejido subcutáneo, se extiende a través de los planos de las fascias y se caracteriza por una extensa destrucción de los músculos y el tejido adiposo (fig. 19.4). El microorganismo (conocido en medios de comunicación como «bacterias comecarne») se introduce en el tejido a través de una solución de continuidad de la piel (p. ej., un pequeño corte o traumatismo, infección vírica con vesículas, quemadura, intervención quirúrgica). Inicialmente hay indicios de celulitis, después de la cual se forman ampollas y aparecen la gangrena (necrosis tisular asociada a obstrucción del flujo sanguíneo) y los síntomas sistémicos. La toxicidad sistémica, la insuficiencia multiorgánica y la muerte son características de esta enfermedad, por lo que es necesario un tratamiento médico precoz para salvar al paciente. A diferencia de lo que sucede en la celulitis, que se puede tratar con antibióticos, la fascitis debe tratarse también de forma agresiva mediante el desbridamiento quirúrgico del tejido infectado.

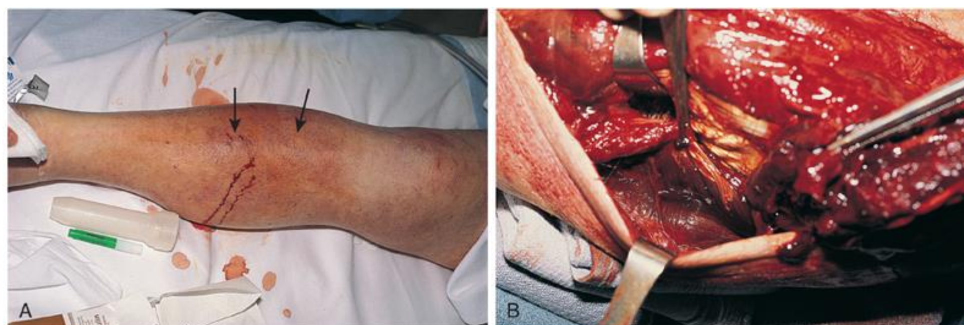


FIG. 19.4 Fascitis necrosante causada por *Streptococcus pyogenes.* El paciente acudió a consulta con antecedentes de 3 días de malestar, mialgia difusa y febrícula. A lo largo de las 3 horas siguientes a su llegada, el dolor se tornó atroz y se localizó en la pantorrilla. (A) Obsérvense las dos pequeñas ampollas de color púrpura *(flechas)* situadas sobre la pantorrilla. (B) La exploración quirúrgica reveló la existencia de una amplia fascitis necrosante en la pantorrilla. El paciente falleció a pesar del tratamiento quirúrgico y farmacológico intensivo. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases,* third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

Síndrome del *shock* tóxico estreptocócico (caso clínico 19.1)

Aunque la incidencia de enfermedad grave por *S. pyogenes* ha disminuido de manera ininterrumpida tras la introducción del tratamiento antibiótico, esta tendencia se modificó mucho a finales de la década de 1980, cuando se describieron infecciones con toxicidad multisistémica (caso clínico 19.1). Los pacientes afectados por este síndrome presentaban al principio una inflamación de partes blandas en el lugar de la infección, dolor y síntomas inespecíficos, como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y diarrea. El dolor se intensifica según la enfermedad progresa hasta provocar *shock* e insuficiencia multiorgánica (p. ej., riñón, pulmones, hígado y corazón), características similares a las del síndrome del *shock* estafilocócico. Sin embargo, los pacientes con enfermedad estreptocócica sufren bacteriemia y la mayoría tiene fascitis necrosante.

Caso clínico 19.1 Síndrome del *shock* tóxico estreptocócico

El síndrome del *shock* tóxico estreptocócico es una infección temible y mortal. Esto se demuestra en el caso publicado en 1987 por Cone y cols. (*N Engl J Med* 317:146-149, 1987). Se trataba de un hombre de 46 años que había recibido un arañazo en el antebrazo de su pastor alemán y al que se le reabrió la herida en el trabajo al día siguiente. Durante la siguiente noche empezó a presentar febrícula, escalofríos, lumbalgia y mialgias. Cuando acudió al servicio de urgencias, se encontró un eritema mínimo con una secreción serosa fluida en la herida. Se realizaron cultivos de la herida y hemocultivos y se inició tratamiento con antibióticos intravenosos. A las 10 horas el paciente desarrolló confusión e hipotensión y fue trasladado a la UCI. Dado que el eritema en la región de la herida se había extendido y se habían formado múltiples ampollas en la superficie de la herida, el paciente fue llevado a quirófano y se drenó un líquido amarillento de los tejidos musculares. Los cultivos del lecho quirúrgico y también los obtenidos inicialmente de la herida mostraron *Streptococcus pyogenes.* Tras el desbridamiento quirúrgico, la situación del paciente se siguió deteriorando y sufrió alteraciones de la función hepática, fracaso renal, sufrimiento respiratorio y alteraciones cardíacas. El paciente presentó hipotensión mantenida y falleció a los 3 días del ingreso. La progresión fulminante de esta enfermedad y la insuficiencia multiorgánica ponen de manifiesto la necesidad de intervenciones médicas agresivas.

Aunque los sujetos de cualquier edad son susceptibles a padecer el **síndrome del *shock* tóxico estreptocócico,** se observa un mayor riesgo de padecer la enfermedad en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar o cardíaca, infección por el virus de la varicela-zóster, así como los adictos a drogas por vía parenteral y los alcohólicos. Las cepas de *S. pyogenes* responsables de este síndrome son diferentes de las cepas que producen faringitis, ya que la mayoría de las primeras corresponde a los serotipos M 1 o 3 y muchas de ellas se rodean de cápsulas mucopolisacáridas de ácido hialurónico (cepas mucoides) notorias. La producción de exotoxinas pirógenas, en especial de SpeA y SpeC, constituye otra característica destacada de este grupo de microorganismos.

Otras enfermedades supurativas

S. pyogenes se ha relacionado con otras infecciones supurativas como la septicemia puerperal, la linfangitis y la neumonía. Aunque estas infecciones todavía se observan en la actualidad, son menos frecuentes desde la introducción de los antibióticos.

Bacteriemia

S. pyogenes es uno de los estreptococos β-hemolíticos aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos. Los pacientes afectados por infecciones localizadas, como faringitis, pioderma y erisipela, rara vez presentan bacteriemia. Sin embargo, los hemocultivos arrojan resultados positivos en casi todos los pacientes aquejados de fascitis necrosante y síndrome del *shock* tóxico (a diferencia del síndrome del *shock* tóxico estafilocócico); la mortalidad de este grupo de sujetos se aproxima al 40% en países con una estructura médica sofisticada y es mucho mayor en aquellos países con recursos limitados.

Enfermedades estreptocócicas no supurativas

Fiebre reumática

La **fiebre reumática** es una complicación no supurativa de la enfermedad asociada a *S. pyogenes.* Se caracteriza por la aparición de alteraciones inflamatorias que afectan al corazón, las articulaciones, los vasos sanguíneos y los tejidos subcutáneos. La afectación cardíaca se manifiesta con una pancarditis (endocarditis, pericarditis, miocarditis) y se asocia a menudo a la presencia de nódulos subcutáneos. Puede producir una lesión crónica y progresiva de las válvulas cardíacas. Las manifestaciones articulares pueden abarcar desde artralgias hasta una artritis manifiesta con afectación de numerosas articulaciones con un patrón migratorio (es decir, la afectación pasa de una articulación a otra).

La incidencia de la fiebre reumática en Estados Unidos ha disminuido desde un valor máximo por encima de 10.000 casos al año recogidos en 1961 hasta los 112 casos comunicados en 1994 (el último año de declaración obligatoria). Por el contrario, la enfermedad es notablemente más frecuente en los países en vías de desarrollo y su incidencia se aproxima a 100 casos por 100.000 niños y año. La enfermedad está producida por tipos de proteína M de clase I específicos (p. ej., tipos 1, 3, 5, 6 y 18) con un sitio antigénico expuesto compartido. Además, la fiebre reumática se asocia a la faringitis estreptocócica, pero no a las infecciones cutáneas estreptocócicas. Como cabría esperar, las características epidemiológicas de esta entidad remedan las de la faringitis estreptocócica. Es más frecuente en escolares de corta edad, sin predilección por el sexo, y se registra principalmente durante los meses más fríos del año. Aunque esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a pacientes con faringitis estreptocócicas graves, hasta un tercio de estos presenta una infección leve o asintomática. Las cepas reumatógenas inducen una enérgica respuesta de anticuerpos en todos los pacientes con faringitis. La fiebre reumática puede recurrir debido a infecciones estreptocócicas posteriores en ausencia de profilaxis antibiótica. El riesgo de recidiva disminuye con el tiempo.

Debido a que no hay una prueba diagnóstica específica para identificar a los pacientes con fiebre reumática, el diagnóstico se hace sobre la base de los hallazgos clínicos y de la evidencia documentada de una infección reciente por *S. pyogenes* como son: 1) resultados positivos de cultivos de frotis faríngeo o prueba basada en ácidos nucleicos específicos; 2) detección del antígeno del grupo A en frotis faríngeo, o 3) una elevación de los anticuerpos anti-ASLO, anti-ADNasa B o antihialuronidasa. La ausencia de un título de anticuerpos elevado o en ascenso debería ser una importante evidencia en contra del diagnóstico de fiebre reumática.

Glomerulonefritis aguda

La segunda complicación no supurativa de la enfermedad estreptocócica es la **glomerulonefritis,** la cual se caracteriza por una inflamación aguda de los glomérulos renales con edema, hipertensión, hematuria y proteinuria. Algunas cepas nefrotóxicas determinadas de los estreptococos del grupo A se asocian a esta enfermedad. A diferencia de la fiebre reumática, la glomerulonefritis aguda es una secuela de las infecciones estreptocócicas piodérmicas y faríngeas; sin embargo, los serotipos M nefrogénicos son distintos en las dos enfermedades primarias. Las características epidemiológicas de la entidad son semejantes a las de la infección estreptocócica inicial. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y el hallazgo de una infección reciente por *S. pyogenes.* Los pacientes jóvenes acostumbran a disfrutar de una recuperación sin complicaciones, pero en los adultos no se ha definido adecuadamente el pronóstico a largo plazo. En este grupo de pacientes se han observado pérdidas progresivas e irreversibles de la función renal.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

La tinción de Gram de las muestras de los tejidos afectados se puede utilizar con el fin de elaborar un diagnóstico rápido y preliminar de las infecciones de partes blandas o del pioderma producidas por *S. pyogenes*. El hallazgo de cocos grampositivos agrupados en parejas o en cadenas asociados a leucocitos es relevante, dado que los estreptococos no se observan en las tinciones de Gram de la piel no infectada. Por el contrario, muchas especies de estreptococos forman parte de la población bucofaríngea normal, por lo que la observación de estreptococos en una muestra respiratoria de un paciente aquejado de faringitis tiene escaso valor pronóstico.

Detección de antígenos

Se pueden emplear muchas pruebas inmunológicas que utilizan anticuerpos que reaccionan con los carbohidratos específicos de grupo de la pared de la célula bacteriana para identificar los estreptococos del grupo A en frotis de faringe de forma directa. Se trata de pruebas rápidas, económicas y específicas. Las pruebas de antígenos no se emplean en enfermedades cutáneas o no supurativas.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se dispone de un análisis comercial de sondas de ácidos nucleicos y de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para la detección de *S. pyogenes* en las muestras de faringe. Los análisis con sondas son menos sensibles que el cultivo, pero las pruebas de amplificación son tan sensibles como el cultivo y son la prueba de elección cuando se dispone de ellos.

Cultivo

Se deben tomar muestras de la bucofaringe posterior (p. ej., las amígdalas) a pesar de la dificultad que implica la obtención de exudados faríngeos en la población pediátrica. La densidad bacteriana es menor en las zonas anteriores de la boca y dado que la cavidad bucal (particularmente la saliva) se encuentra colonizada por bacterias que inhiben el crecimiento de *S. pyogenes,* la contaminación de una muestra bien recogida puede enmascarar o inhibir el crecimiento de *S. pyogenes.* El aislamiento de *S. pyogenes* en pacientes con impétigo no entraña ninguna dificultad. Se levanta la costra y se cultivan el material purulento y la base de la lesión. Las muestras para cultivo no se deben obtener a partir de pústulas cutáneas abiertas en fase de drenaje, ya que podrían presentar una sobreinfección de estafilococos. Estos microorganismos se recuperan con facilidad a partir de cultivos tisulares y hemocultivos procedentes de pacientes aquejados de fascitis necrosante; por el contrario, en la piel de los pacientes aquejados de erisipela o celulitis puede existir un número relativamente bajo de bacterias. Tal como se ha mencionado anteriormente, los estreptococos poseen unos requerimientos nutricionales exigentes y puede demorarse el crecimiento de *S. pyogenes* en las placas, por lo que debe utilizarse un período de incubación prolongado (2 a 3 días) antes de considerar negativo un cultivo.

Identificación

Los estreptococos del grupo A se identifican de forma definitiva mediante la demostración del **carbohidrato específico del grupo,** que suele realizarse con un inmunoanálisis rápido o una prueba de amplificación de ácidos nucleicos. Esto suele ser suficiente para el diagnóstico de infección por *S. pyogenes*; sin embargo, la diferenciación de *S. pyogenes* respecto a otras especies de estreptococos mediante el antígeno A específico de grupo se puede determinar por su susceptibilidad a la **bacitracina** (una prueba que requiere un día completo) o mediante la detección de la presencia de la enzima **L-pirrolidonil- arilamidasa (PYR),** una prueba que requiere 5 minutos. *S. pyogenes* es la única especie estreptocócica que es positiva en estas pruebas.

Detección de anticuerpos

Los pacientes con enfermedad por *S. pyogenes* tienen anticuerpos contra varias enzimas específicas. Aunque los anticuerpos que se generan contra la proteína M desempeñan una destacada función para mantener la inmunidad, estos anticuerpos aparecen tardíamente en la evolución clínica de la enfermedad, son específicos de tipo y no son útiles para el diagnóstico. Al contrario, la determinación de los anticuerpos contra la estreptolisina O **(prueba de ASLO)** es útil para confirmar el diagnóstico de fiebre reumática o glomerulonefritis aguda derivadas de una infección estreptocócica faríngea reciente. Estos anticuerpos aparecen entre 3 y 4 semanas tras la exposición inicial al microorganismo y luego persisten. Los pacientes que desarrollan glomerulonefritis aguda tras un pioderma estreptocócico no presentan un título elevado de ASLO (como se comentó antes); por tanto, la **prueba de la anti-DNasa B** se debe realizar en caso de sospecha de glomerulonefritis estreptocócica.

Tratamiento, prevención y control

S. pyogenes es muy sensible a la penicilina, por lo que se puede emplear penicilina V oral o amoxicilina para tratar la faringitis estreptocócica. En los pacientes con alergia a la penicilina puede utilizarse una cefalosporina oral o un macrólido. Se recomienda el empleo combinado de penicilina intravenosa con un antibiótico inhibidor de la síntesis proteica (p. ej., clindamicina) en las infecciones sistémicas graves. Las resistencias o la mala respuesta clínica han limitado la utilidad de las tetraciclinas o las sulfamidas y están aumentando las resistencias a la eritromicina y a macrólidos más recientes (p. ej., azitromicina, claritromicina). En los sujetos aquejados de infecciones graves de partes blandas se deben iniciar de manera precoz procedimientos de drenaje y desbridamiento quirúrgico radical.

El paciente puede mantenerse en estado de portador orofaríngeo permanente de *S. pyogenes* después de un ciclo completo de tratamiento. Esta situación puede ser consecuencia del incumplimiento del tratamiento prescrito, la reinfección por una nueva cepa o un estado de portador permanente de un foco aislado. Se puede administrar un nuevo ciclo de tratamiento a los pacientes portadores bucofaríngeos puesto que no se han observado resistencias a la penicilina en estos pacientes. La repetición del tratamiento no está indicada en caso de persistir el estado de portador, ya que la antibioterapia prolongada puede alterar la flora bacteriana normal. El tratamiento antibiótico de los pacientes con faringitis acelera la recuperación de los síntomas y previene la fiebre reumática cuando se instaura durante los 10 primeros días del inicio de la enfermedad. No parece que el tratamiento antibiótico influya en la progresión a glomerulonefritis aguda.

Los pacientes con antecedentes de fiebre reumática requieren **profilaxis antibiótica** prolongada con el objeto de prevenir la recidiva de la enfermedad. Debido a que cualquier lesión ocasionada a las válvulas cardíacas predispone a una endocarditis, los pacientes necesitan también profilaxis antibiótica antes de ser sometidos a procedimientos que puedan provocar bacteriemias transitorias (p. ej., procedimientos dentales). El tratamiento antibiótico específico no modifica la evolución de la glomerulonefritis aguda, y el tratamiento profiláctico no está indicado debido a que estos pacientes no presentan recidiva de la enfermedad.

Streptococcus agalactiae

S. agalactiae es la única especie que tiene el antígeno del grupo B. Este microorganismo se describió por primera vez en un caso de septicemia puerperal. Aunque se trata de una entidad poco frecuente hoy en día, *S. agalactiae* se conoce en mayor medida por suponer una destacada causa de septicemia, neumonía y meningitis en los recién nacidos y por provocar enfermedad grave en los adultos (v. cuadro 19.1).

Fisiología y estructura

Los estreptococos del grupo B son cocos grampositivos (0,6 a 1,2 µm) que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas más largas en cultivo, características que los hacen indistinguibles de *S. pyogenes* en la tinción de Gram. Crecen bien en los medios enriquecidos con nutrientes y, en contraposición a las colonias de *S. pyogenes,* las colonias de *S. agalactiae* son grandes y tienen una estrecha zona de β-hemólisis. Algunas cepas (1-2%) no son hemolíticas, aunque su prevalencia puede haberse subestimado, puesto que las cepas no hemolíticas generalmente no se estudian con relación a la presencia del antígeno del grupo B.

Las cepas de *S. agalactiae* se pueden subdividir en función de la presencia de tres marcadores serológicos: 1) **el antígeno B o el antígeno polisacárido de la pared celular específico de grupo** (antígeno de agrupamiento Lancefield; compuesto de ramosa, *N*-acetilglucosamina y galactosa); 2) nueve **polisacáridos de la cápsula específicos de tipo** (Ia, Ib y II a VIII), y 3) la **proteína de superficie** conocida como **antígeno c.** Los polisacáridos específicos de tipo son importantes marcadores epidemiológicos, y los serotipos Ia, Ib, II, III y V son los que se asocian con mayor frecuencia a la colonización y la aparición de enfermedad. El conocimiento de los serotipos específicos que se asocian a la enfermedad y de los cambios de los patrones de prevalencia de dichos serotipos también resulta importante para el desarrollo de vacunas.

Patogenia e inmunidad

El factor de virulencia más importante de *S. agalactiae* es la **cápsula de polisacáridos,** que interfiere con la fagocitosis hasta que el paciente genera anticuerpos específicos de tipo. Los anticuerpos que se desarrollan contra los antígenos capsulares específicos de tipo de los estreptococos del grupo B son protectores, un hecho que explica en parte la predilección de este microorganismo por los neonatos. En ausencia de anticuerpos maternos, el neonato tiene riesgo de contraer la infección. Además, la colonización genital por estreptococos del grupo B se relaciona con mayor riesgo de parto prematuro y los niños prematuros están en situación de mayor riesgo de padecer la enfermedad. La eliminación de los estreptococos del grupo B requiere la participación de las rutas funcionales clásica y alternativa del complemento, sobre todo Ia, III y V. Como consecuencia, los niños prematuros colonizados, con **valores de complemento bajos** fisiológicamente, o aquellos cuyos receptores para el complemento o el fragmento Fc de los anticuerpos IgG no están expuestos en los neutrófilos tienen una mayor probabilidad de diseminación sistémica del microorganismo. Por otra parte, se ha observado que los polisacáridos capsulares específicos de tipo de los estreptococos Ia, Ib y II poseen un residuo terminal de ácido siálico. El **ácido siálico** puede inhibir la activación de la ruta alternativa de complemento, lo que interfiere en la fagocitosis de estas cepas de estreptococos del grupo B.

Epidemiología

Los estreptococos del grupo B colonizan el aparato digestivo inferior y el aparato genitourinario. Entre un 10 y un 30% de las embarazadas presenta un estado transitorio de portadora vaginal, aunque la incidencia depende del momento de la gestación en el que se toma la muestra y las técnicas de cultivo utilizadas.

Aproximadamente el 60% de los niños que nacen de madres colonizadas se colonizan por los microorganismos de ellas cuando pasan por el conducto vaginal. Esto es más probable cuando la madre presenta colonización con una cifra abundante de bacterias. Otros factores de riesgo de colonización neonatal son el parto prematuro, la rotura prematura del saco amniótico (membranas) y la fiebre intraparto. La enfermedad en los niños menores de 7 días se denomina **enfermedad de comienzo precoz,** mientras que la que aparece entre la primera semana y los 3 meses de vida se considera **enfermedad de comienzo tardío.** Los serotipos que se asocian con mayor frecuencia a la enfermedad de comienzo precoz son los serotipos Ia (35-40%), III (30%) y V (15%). Los serotipos Ia y V son los más habituales en la enfermedad del adulto, mientras que el serotipo III se aísla en la mayoría de los casos de enfermedad de comienzo tardío.

La colonización del neonato, con el posterior desarrollo de la enfermedad, puede darse en el útero, en el momento del nacimiento o a lo largo de los primeros meses de vida. *S. agalactiae* representa la causa más frecuente de septicemia y meningitis en el recién nacido. La administración de profilaxis antibiótica intraparto ha ocasionado una espectacular reducción de la enfermedad neonatal, pasando de unas 1,7 infecciones por nacido vivo en 1993 a 0,22 infecciones en 2016.

El riesgo de enfermedad es mayor en las mujeres embarazadas que en hombres o mujeres no gestantes. Las infecciones del aparato genitourinario, la amnionitis, la endometritis y las infecciones de las heridas son las manifestaciones más frecuentes en las embarazadas. Las infecciones en hombres y en mujeres no embarazadas se restringen básicamente a infecciones cutáneas y de partes blandas, bacteriemia, septicemia urinaria (infección del aparato genitourinario con bacteriemia) y neumonía. Las situaciones que predisponen al desarrollo de la enfermedad en los adultos son la diabetes mellitus, la hepatopatía o nefropatía crónicas, el cáncer y la infección por el VIH.

Enfermedades clínicas

Enfermedad neonatal de comienzo precoz

Los síntomas clínicos de la enfermedad por estreptococos del grupo B adquirida en el útero o durante el nacimiento aparecen durante de la primera semana de vida. La enfermedad de comienzo precoz, la cual se caracteriza por **bacteriemia, neumonía** o **meningitis,** no se distingue de la septicemia producida por otros microorganismos. En la mayoría de los niños se observa afectación pulmonar, pero la afectación meníngea puede no ser aparente inicialmente, por lo que es necesario efectuar un examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los niños infectados. La tasa de mortalidad ha disminuido a menos del 5% debido al diagnóstico precoz y a la mejora del tratamiento complementario; sin embargo, una proporción comprendida entre el 15 y el 30% de los niños que sobreviven a la meningitis presentan secuelas neurológicas, como ceguera, sordera y retraso mental grave.

Enfermedad neonatal de comienzo tardío

La enfermedad en niños mayores tiene un origen exógeno (p. ej., la madre, otro niño) y se desarrolla entre la primera semana y los 3 meses de vida (caso clínico 19.2). La manifestación predominante es la **bacteriemia con meningitis,** la cual remeda la enfermedad producida por otras bacterias. A pesar de la baja tasa de mortalidad (p. ej., 3%), las complicaciones neurológicas son frecuentes en los niños con meningitis (p. ej., 25-50%).

Caso clínico 19.2 Enfermedad por estreptococos del grupo B en un neonato

A continuación, se describe una enfermedad de aparición tardía por estreptococos del grupo B en un neonato (Hammersen y cols., *Eur J Pediatr* 126:189-197, 1977). Un recién nacido de 3.400 g nació a término de forma espontánea. La exploración física del lactante fue normal durante la primera semana de vida, pero el niño empezó a alimentarse de forma irregular durante la segunda semana de vida. El día 13 de vida el niño fue ingresado en el hospital por convulsiones generalizadas. Se obtuvo una pequeña cantidad de LCR turbio mediante punción lumbar y se aisló *Streptococcus agalactiae* serotipo III en cultivo. A pesar del rápido inicio del tratamiento, el bebé desarrolló una hidrocefalia y se le tuvo que implantar una derivación auriculoventricular. El niño fue dado de alta a los 3,5 meses con retraso psicomotor. Este paciente ilustra un caso de meningitis neonatal causada por el serotipo más frecuente de estreptococos del grupo B en la enfermedad tardía y las complicaciones asociadas a esta infección.

Infecciones en mujeres embarazadas

La **endometritis posparto,** la **infección de la herida** y las **infecciones del aparato genitourinario** son frecuentes en las mujeres durante la gestación o inmediatamente después de esta. El pronóstico es muy favorable en las gestantes que reciben tratamiento apropiado, ya que su estado de salud suele ser bueno. Las complicaciones secundarias de la bacteriemia, como la endocarditis, la meningitis y la osteomielitis, son infrecuentes.

Infecciones en hombres y en mujeres no embarazadas

En comparación con las mujeres embarazadas que sufren una infección por estreptococos del grupo B, los hombres y las mujeres no gestantes afectados por infecciones por estreptococos del grupo B presentan generalmente una edad mayor y padecen otras entidades debilitadoras predisponentes. Las formas de presentación más frecuentes son la **bacteriemia,** la **neumonía,** las **infecciones óseas y articulares,** y las **infecciones cutáneas y de partes blandas.** Debido a que estos pacientes suelen presentar una alteración de su sistema inmunitario, la mortalidad es más elevada en esta población.

Diagnóstico de laboratorio

Detección antigénica

Existen pruebas para la detección directa de los estreptococos del grupo B en muestras urogenitales, pero resultan demasiado insensibles para la detección selectiva de las madres y la predicción de los recién nacidos de riesgo de enfermedad neonatal. Las pruebas con antígenos son poco sensibles (<30%) para emplearlas con LCR. La tinción con Gram del LCR resulta mucho más sensible y se debería realizar.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

La Food and Drug Administration ha aprobado una prueba de PCR basada en la amplificación de ácidos nucleicos para los frotis rectales/vaginales en gestantes. Las pruebas suelen realizarse justo antes del parto para guiar el uso de un tratamiento profiláctico con el fin de proteger a los lactantes de las mujeres colonizadas.

Cultivo

Los estreptococos del grupo B se desarrollan con facilidad en un medio de cultivo enriquecido, produciendo grandes colonias después de 24 horas de incubación; sin embargo, la β-hemólisis puede ser difícil de detectar o no producirse, lo que constituye un problema para la detección del microorganismo cuando hay otros microorganismos presentes en el cultivo (p. ej., cultivo vaginal). Por tanto, en este momento los CDC recomiendan un medio de cultivo selectivo con antibióticos incorporados para suprimir el crecimiento de otros microorganismos (es decir, el medio LIM con colistina y ácido nalidíxico), seguido de un subcultivo en medios no selectivos, como agar sangre, para detectar los estreptococos del grupo B en mujeres entre las semanas 35 y 37 de gestación.

Identificación

Debido a que *S. agalactiae* es el único miembro de los estreptococos del grupo B, las cepas se identifican de modo definitivo por la demostración del carbohidrato de la pared celular específico del grupo.

Tratamiento, prevención y control

Los estreptococos del grupo B son sensibles a la **penicilina,** la cual constituye el fármaco de elección. Dado que otras bacterias pueden ser responsables de enfermedad neonatal (p. ej., *S. pneumoniae, Listeria*, bacilos gramnegativos), debe seleccionarse un tratamiento de amplio espectro para el tratamiento empírico. Se puede emplear una cefalosporina o vancomicina en los pacientes con alergia a la penicilina. Es común la resistencia a macrólidos, clindamicina y tetraciclinas, por lo que estos fármacos no deben ser seleccionados a menos que se demuestre que son activos *in vitro*.

Se ha recomendado la exploración de todas las mujeres embarazadas entre las semanas 35 y 37 de gestación para **determinar su colonización** por estreptococos del grupo B en un intento para prevenir la enfermedad neonatal (consúltese el siguiente documento de los CDC si se desea más información: http://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/index.html). Se debe utilizar **quimioprofilaxis** en todas las mujeres colonizadas o de alto riesgo. Se considera que una mujer embarazada presenta un riesgo alto de dar a luz a un niño con una enfermedad invasiva del grupo B si ha tenido previamente otro niño con la enfermedad o existen factores de riesgo de esta entidad en el momento del nacimiento. Entre estos factores figuran los siguientes: 1) temperatura durante el parto por encima de 38 °C; 2) rotura prematura de membranas al menos 18 horas antes del parto, y 3) cultivo vaginal o rectal positivo para el microorganismo entre las semanas 35 y 37 de gestación. Se recomienda administrar penicilina G o ampicilina intravenosa al menos 4 horas antes del parto; en las mujeres alérgicas a la penicilina se utiliza cefazolina o clindamicina (en caso de resultado sensible) o vancomicina en las madres en alto riesgo de anafilaxis. Esta pauta asegura unas concentraciones antibióticas elevadas y protectoras en el torrente circulatorio del niño en el momento del nacimiento.

Debido a que la enfermedad del recién nacido se asocia a una disminución de los anticuerpos circulantes en la madre, se ha intentado crear una vacuna polivalente contra los serotipos Ia, Ib, II, III y V. Los polisacáridos de la cápsula son poco inmunogénicos, aunque su combinación con una proteína como el toxoide tetánico mejora la inmunogenicidad de la vacuna. Algunos ensayos clínicos basados en esta vacuna polivalente han demostrado la inducción de niveles protectores de anticuerpos en modelos animales; sin embargo, no se dispone en la actualidad de una vacuna aprobada.

Otros estreptococos β-hemolíticos

Entre los restantes estreptococos β-hemolíticos, los grupos C, F y G son los que se asocian más a menudo a enfermedad en el ser humano. Destacan el grupo de *S. anginosus* (que incluye *S. anginosus, S. constellatus* y *S. intermedius*) y *S. dysgalactiae*. Para ilustrar la complejidad de identificar los estreptococos, los miembros β-hemolíticos del grupo de *S. anginosus* pueden poseer el antígeno polisacárido de los grupos A, C, F o G (o carecer de antígeno específico de grupo) y *S. dysgalactiae* puede portar el antígeno del grupo C o G. Se debe recordar que una cepa individual tiene solo un antígeno de grupo. Las cepas del grupo de *S. anginosus* crecen en pequeñas colonias (cuyo desarrollo requiere 2 días de incubación) rodeadas de una delgada zona de β-hemólisis (fig. 19.5A). Estas especies se asocian fundamentalmente a la formación de abscesos y no a la faringitis, en contraposición con el otro estreptococo del grupo A, *S. pyogenes*. *S. dysgalactiae* forma colonias grandes con una gran zona de β-hemólisis en los medios de agar sangre (fig. 19.5B), un patrón semejante al descrito para *S. pyogenes*. De modo similar a *S. pyogenes, S. dysgalactiae* provoca faringitis, la cual se complica algunas veces con glomerulonefritis aguda, pero nunca con fiebre reumática.

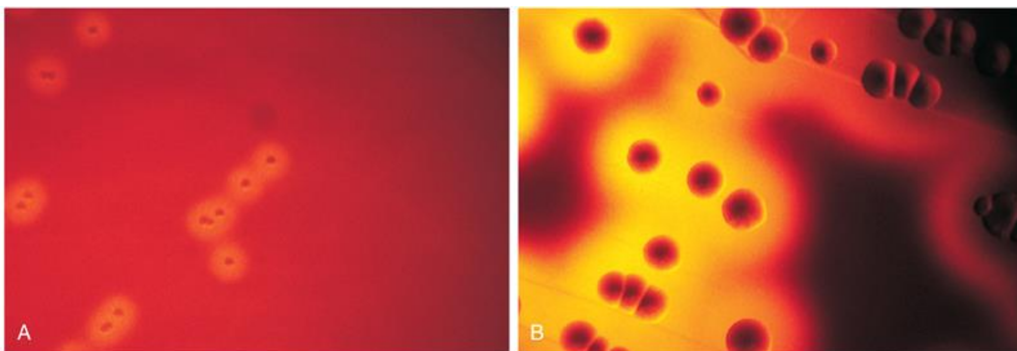


FIG. 19.5 Estreptococo perteneciente al grupo C. (A) *S. anginosus*, especie que produce colonias pequeñas. (B) *S. dysgalactiae*, especie formadora de colonias grandes.

Estreptococos viridans

El grupo de los estreptococos viridans conforma un grupo heterogéneo de estreptococos α-hemolíticos y no hemolíticos (fig. 19.6). Se han identificado numerosas especies y subespecies y la mayoría se clasifican en cinco subgrupos. Este esquema de clasificación tiene importancia clínica porque muchas de las especies de estos cinco subgrupos son responsables de enfermedades específicas (v. tabla 19.4). Algunos miembros de los estreptococos viridans (p. ej., grupo de *S. anginosus*) pueden mostrar cepas β-hemolíticas con polisacáridos de la pared celular específicos del grupo (lo que contribuye a la confusa taxonomía dentro de este género). Además. *S. pneumoniae* es un miembro del subgrupo de *S. mitis*, aunque la mayoría de los médicos y los microbiólogos no considera a *S. pneumoniae* como estreptococos viridans; se analizará por separado en este mismo capítulo.

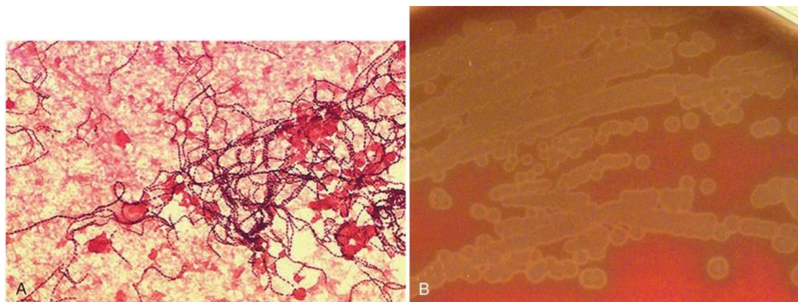


FIG. 19.6 *Streptococcus mitis*. (A) Tinción de Gram de un hemocultivo. (B) Colonias α-hemolíticas.

Los estreptococos viridans colonizan la orofaringe, el aparato digestivo y la vía genitourinaria. Igual que sucede con la mayoría de los estreptococos, las especies viridans son exigentes a nivel nutricional y necesitan medios de cultivo complejos suplementados con hemoderivados y una atmósfera de incubación que con frecuencia se debe aumentar con dióxido de carbono al 5-10%.

La mayoría de las cepas de estreptococos viridans son muy sensibles a la penicilina y sus concentraciones mínimas inhibidoras (CMI) se encuentran por debajo de 0,1 µg/ml. Sin embargo, se han hecho frecuentes los estreptococos moderadamente resistentes (CMI para la penicilina de 0,2 a 2 µg/ml) y muy resistentes (CMI >2 µg/ml) en el grupo de *S. mitis*. Las infecciones producidas por cepas moderadamente resistentes se pueden tratar, en general, mediante la combinación de penicilina y un aminoglucósido. No obstante, se deben usar antibióticos alternativos, como una cefalosporina de amplio espectro o vancomicina, en el tratamiento de las infecciones graves.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae fue aislado de forma independiente por Pasteur y por Steinberg hace más de 100 años. Desde entonces, la investigación con este microorganismo ha hecho posible una mayor comprensión de la genética molecular, la resistencia a antibióticos y la inmunoprofilaxis con vacunas. No obstante, la enfermedad neumocócica continúa siendo en la actualidad una causa importante de morbimortalidad.

Fisiología y estructura

El neumococo es un coco grampositivo **encapsulado.** Las células tienen un diámetro de 0,5 a 1,2 µm, con forma ovalada, y se disponen en parejas **(diplococos)** o en cadenas cortas (fig. 19.7). Las células más viejas se decoloran fácilmente y pueden teñirse como gramnegativas. La morfología de las colonias es variable. Las colonias de las cepas encapsuladas suelen ser grandes (1 a 3 mm de diámetro en agar sangre; más pequeñas en agar chocolate o medios con sangre calentada), redondas y mucoides; las colonias de las cepas no encapsuladas son más pequeñas y aplanadas. Todas las colonias experimentan un proceso de autólisis con el paso del tiempo, el cual consiste en la disolución de la porción central de la colonia que origina un aspecto de hoyuelo. Las colonias aparecen como α-hemolíticas en agar sangre cuando se incuban en una atmósfera aerobia, y pueden ser β-hemolíticas cuando crecen en condiciones anaerobias. El aspecto α-hemolítico deriva de la producción de **neumolisina,** una enzima que degrada la hemoglobina y genera un producto verde.

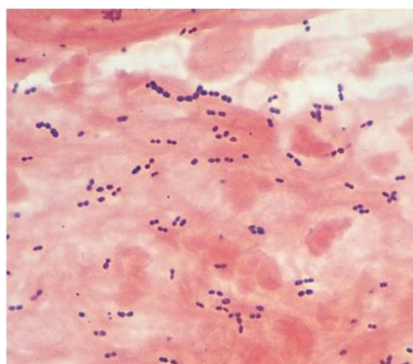


FIG. 19.7 Tinción de Gram de *Streptococcus pneumoniae*.

El microorganismo es exigente desde el punto de vista nutricional, y tan solo es capaz de crecer en medios enriquecidos complementados con productos sanguíneos. *S. pneumoniae* puede fermentar carbohidratos, produciendo ácido láctico como principal derivado metabólico. *S. pneumoniae* crece con dificultad en los medios con concentraciones elevadas de glucosa debido a que el ácido láctico alcanza rápidamente valores tóxicos en estas preparaciones. De modo similar a todos los estreptococos, *S. pneumoniae* carece de actividad catalasa. A no ser que se le proporcione una fuente exógena de catalasa (p. ej., de la sangre), la acumulación de peróxido de hidrógeno inhibe el crecimiento de *S. pneumoniae*, como se observa en el agar chocolate.

Las cepas virulentas de *S. pneumoniae* se encuentran recubiertas de una **capa de polisacáridos** compleja. Los polisacáridos capsulares se han utilizado para la clasificación serológica de las cepas y en la actualidad se han identificado más de 90 serotipos diferentes. Los polisacáridos capsulares purificados de los serotipos que se aíslan con una mayor frecuencia se incluyen en la **vacuna polivalente.** Las cepas individuales de *S. pneumoniae* pueden variar sus serotipos capsulares mediante recombinación genómica y mutaciones puntuales en los genes capsulares. La recombinación se asocia también a la adquisición de genes que codifican la resistencia a la penicilina, por lo que el uso de vacunas o de tratamiento antibiótico puede facilitar la selección y la diseminación de serotipos capsulares nuevos.

La capa de peptidoglucano de la pared celular del neumococo es la característica de un coco grampositivo. Las cadenas de oligopéptidos se encuentran unidas a las subunidades alternantes de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico, las cuales se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina. El otro componente fundamental de la pared celular es el ácido teicoico. En la pared celular del neumococo hay dos formas de ácido teicoico, una de las cuales se halla expuesta en la superficie celular y otra estructura similar está unida de forma covalente a los lípidos de la membrana plasmática. El ácido teicoico expuesto está unido a la capa de peptidoglucano y se extiende a través de la cápsula que la rodea. Esta estructura específica de especie, llamada **polisacárido C,** no tiene relación alguna con los carbohidratos específicos de grupo que describió Lancefield en los estreptococos β-hemolíticos. El polisacárido C precipita una fracción de las globulinas séricas (proteína C reactiva [CRP]) en presencia de calcio. La CRP está presente en bajas concentraciones en personas sanas, pero aparece a concentraciones elevadas en pacientes con enfermedades inflamatorias agudas (por eso se emplea el seguimiento de las concentraciones de CRP para predecir la inflamación). El ácido teicoico unido a los lípidos en la membrana citoplasmática bacteriana recibe el nombre de **antígeno F**

debido a su capacidad de producir reacción cruzada con los antígenos de Forssman de la superficie de las células de los mamíferos. Ambas formas del ácido teicoico se asocian a residuos de fosforilcolina. La **fosforilcolina** es exclusiva de la pared celular de *S. pneumoniae* y desempeña un papel regulador importante en su hidrólisis. Debe existir fosforilcolina para que la autolisina neumocócica **amidasa** esté activa durante la división celular.

Patogenia e inmunidad

Aunque *S. pneumoniae* se ha estudiado a fondo, aún queda mucho por saber sobre la patogenia de la enfermedad neumocócica. Las manifestaciones de la enfermedad se deben fundamentalmente a la respuesta del huésped a la infección en mayor medida que a la producción de factores tóxicos específicos del microorganismo. Sin embargo, resulta crucial comprender el modo de colonización de la bucofaringe por *S. pneumoniae*, su diseminación a tejidos normalmente estériles, la estimulación de una respuesta inflamatoria local y los mecanismos para evitar ser destruido por las células fagocíticas.

Colonización y migración

S. pneumoniae es un patógeno humano que coloniza la bucofaringe, y en situaciones específicas es capaz de diseminarse a los pulmones, los senos paranasales y el oído medio. También puede ser transportado a través de la sangre a regiones tan distales como el cerebro. La colonización inicial de la bucofaringe está mediada por la unión de las bacterias a las células epiteliales por medio de **adhesinas de superficie.** La migración posterior del microorganismo a las vías respiratorias inferiores se puede impedir cuando las bacterias están rodeadas de mucosidad y son eliminadas del aparato respiratorio mediante la acción de las células del epitelio ciliado. Las bacterias neutralizan este envoltorio a través de la producción de una **proteasa de IgA secretora** y una **neumolisina.** La IgA secretora atrapa a las bacterias en el moco al unirlas a la mucina con la región Fc del anticuerpo. La proteasa IgA bacteriana evita esta interacción. La **neumolisina,** una citotoxina semejante a la estreptolisina O de *S. pyogenes,* se une al colesterol de las membranas celulares del huésped y crea poros. Esta actividad puede destruir tanto las células del epitelio ciliado como las células fagocíticas.

Destrucción tisular

Una característica de las infecciones neumocócicas es la movilización de las células inflamatorias hacia el foco de la infección. El proceso está mediado por el ácido teicoico neumocócico, fragmentos de peptidoglucano y neumolisina. El **ácido teicoico** y los **fragmentos de peptidoglucano** activan la ruta alternativa del complemento, produciendo C5a, el cual interviene en el proceso inflamatorio. Esta actividad se ve potenciada por la **amidasa** bacteriana, la cual favorece la liberación de los componentes de la pared celular. La **neumolisina** activa la ruta clásica del complemento, dando lugar a la producción de los componentes C3a y C5a. Como consecuencia de lo anterior, los leucocitos activados fabrican citocinas como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral α, lo que provoca la migración de las células inflamatorias a las zonas de infección, fiebre, daño tisular y otros signos característicos de la infección estreptocócica. La producción de **peróxido de hidrógeno** por *S. pneumoniae* puede ocasionar, igualmente, daño tisular causado por los intermediarios reactivos del oxígeno.

Por último, la **fosforilcolina** de la pared de la célula bacteriana se puede unir a los receptores del factor activador de plaquetas que se expresan en la superficie de las células endoteliales, los leucocitos, las plaquetas y algunas células de tejidos como los pulmones y las meninges. Mediante su unión a estos receptores, las bacterias logran entrar en las células, donde se encuentran protegidas de la opsonización y la fagocitosis, y desde ellas se diseminan a zonas restringidas, como la sangre y el sistema nervioso central. Esta actividad facilita la diseminación de la enfermedad.

Supervivencia fagocítica

S. pneumoniae sobrevive a la fagocitosis como consecuencia de la protección antifagocítica que le proporcionan su **cápsula** y la inhibición de la actividad oxidativa fagocítica de la célula mediada por neumolisina, la cual es necesaria para producir la destrucción intracelular. La virulencia de *S. pneumoniae* representa una consecuencia directa de la presencia de dicha cápsula. Las cepas encapsuladas (lisas) pueden producir enfermedad en el ser humano y en animales de experimentación, mientras que las cepas carentes de cápsula (rugosas) no son virulentas. Los anticuerpos dirigidos contra los polisacáridos capsulares específicos de tipo confieren protección contra la enfermedad provocada por cepas inmunológicamente relacionadas, de modo que el cambio capsular le permite evitar la depuración inmunitaria. Los polisacáridos capsulares son solubles y se conocen como **sustancias solubles específicas.** Los polisacáridos libres pueden proteger a los microorganismos viables de la fagocitosis al unirse con los anticuerpos opsonizantes.

Epidemiología

S. pneumoniae habita con frecuencia en la faringe y la nasofaringe de personas sanas. La colonización es más frecuente en niños que en adultos, y es habitual en adultos que conviven con niños. La colonización tiene lugar inicialmente alrededor de los 6 meses de edad. Posteriormente, el niño es colonizado de manera transitoria por otros serotipos del microorganismo. La duración del estado de portador disminuye con cada serotipo sucesivo que coloniza, en parte debido al desarrollo de inmunidad específica de serotipo. Aunque los nuevos serotipos se adquieren a lo largo de todo el año, la incidencia de portadores y de enfermedad asociada es más elevada durante los meses fríos. Las cepas neumocócicas capaces de producir enfermedad son las mismas que se asocian al estado de portador.

La enfermedad neumocócica aparece cuando los microorganismos que colonizan la nasofaringe y la bucofaringe se diseminan hasta localizaciones alejadas, como los pulmones (neumonía), los senos paranasales (sinusitis), los oídos (otitis media) y las meninges (meningitis). En todas estas enfermedades se puede producir una diseminación hematógena de *S. pneumoniae* hacia otros lugares. Se sabe que algunos serotipos tienen más predilección por la enfermedad neumocócica invasiva.

Aunque la introducción de vacunas para los niños y adultos ha reducido la incidencia de la enfermedad causada por *S. pneumoniae*, este microorganismo sigue siendo una causa frecuente de neumonía bacteriana, meningitis, otitis media y sinusitis y bacteriemia extrahospitalarias. La incidencia de la enfermedad es más alta en niños y ancianos, ya que ambas poblaciones presentan concentraciones bajas de anticuerpos protectores dirigidos contra los polisacáridos capsulares neumocócicos. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, cada año fallecen más de 750.000 niños menores de 5 años por neumonía o meningitis neumocócica.

La neumonía tiene lugar cuando los microorganismos endógenos bucales son aspirados hacia las vías respiratorias inferiores. Aunque las cepas se pueden propagar de una persona a otra en una población cerrada a través de gotitas respiratorias presentes en el aire, las epidemias son poco frecuentes. La enfermedad aparece cuando se eluden los mecanismos de defensa (reflejo de la epiglotis, inmovilización de las bacterias por las células productoras de mucosidad que tapizan el bronquio, eliminación de los microorganismos por las células del epitelio ciliado y el reflejo de la tos), lo que permite que los microorganismos colonizadores de la bucofaringe tengan acceso a los pulmones. La enfermedad neumocócica se asocia, a menudo, con antecedentes de una infección respiratoria de origen vírico, como la gripe o el sarampión, u otras entidades que interfieren con la eliminación de las bacterias, como son la enfermedad pulmonar crónica, el alcoholismo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y la disfunción esplénica o la esplenectomía.

Enfermedades clínicas

Neumonía

La **neumonía** neumocócica se produce cuando las bacterias se multiplican en los alvéolos (caso clínico 19.3). Después de ser aspiradas, las bacterias proliferan con rapidez en el líquido de edema rico en nutrientes. Los eritrocitos, los cuales se extravasan de los capilares congestivos, se acumulan en los alvéolos, seguidos de los neutrófilos y, posteriormente, de los macrófagos alveolares. La curación tiene lugar cuando se desarrollan anticuerpos específicos contra la cápsula, lo que facilita la fagocitosis del microorganismo y la destrucción microbiana.

Caso clínico 19.3 Neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae*

Costa y cols. (*Am J Hematol* 77:277-281, 2004) describieron el caso de una mujer de 68 años que estaba bien de salud hasta 3 días antes del ingreso hospitalario. La paciente presentó fiebre, escalofríos, aumento de la debilidad y tos productiva con dolor torácico de tipo pleurítico. En el momento del ingreso, la paciente tenía fiebre, pulso acelerado y aumento de la frecuencia respiratoria con una dificultad respiratoria moderada. Los datos de laboratorio iniciales mostraron leucopenia, anemia y fracaso renal agudo. La radiografía de tórax mostró infiltrados en los lóbulos inferiores derecho e izquierdo, con derrame pleural bilateral. Se empezó el tratamiento con una fluoroquinolona y los cultivos de sangre y respiratorios fueron positivos para *S. pneumoniae*. Otras pruebas (electroforesis de proteínas en suero y orina) demostraron que la paciente tenía un mieloma múltiple. La infección se resolvió tras 14 días de antibioterapia. Esta paciente ilustra un caso clínico típico de neumonía lobar neumocócica y el aumento de la susceptibilidad a esta infección de los pacientes con alteraciones en la capacidad de eliminar microorganismos encapsulados.

El inicio de las manifestaciones clínicas de la neumonía neumocócica es brusco, y consiste en un cuadro de escalofríos intensos y fiebre mantenida de 39 a 41 °C. Con frecuencia el paciente presenta síntomas de infección respiratoria vírica entre 1 y 3 días antes del inicio de la entidad. La mayoría de los pacientes tiene tos productiva con esputo hemoptoico, y generalmente presenta dolor torácico **(pleurítico).** Como consecuencia de su asociación a la aspiración, la enfermedad suele localizarse en los lóbulos pulmonares inferiores (de ahí el nombre de **neumonía lobar;** fig. 19.8). Sin embargo, los niños y los ancianos pueden padecer una bronconeumonía más generalizada. Los pacientes generalmente se recuperan con rapidez tras la instauración de tratamiento antimicrobiano adecuado y logran la curación radiológica completa en un plazo de 2 a 3 semanas.



FIG. 19.8 Consolidación densa del lóbulo inferior izquierdo en un paciente con neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae*. (De Mandell, G., Bennett, J., Dolin, R., 2015. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

La tasa de mortalidad global es del 5%, aunque la probabilidad de fallecimiento se ve influida por el serotipo del microorganismo y por la edad y las enfermedades subyacentes del paciente. La tasa de mortalidad es considerablemente más elevada en pacientes con enfermedad producida por *S. pneumoniae* de tipo 3, así como en los ancianos o los aquejados de una bacteriemia documentada. Los pacientes con disfunción esplénica o esplenectomía pueden presentar, igualmente, enfermedad neumocócica grave por la disminución de la eliminación de las bacterias de la sangre y por la producción defectuosa de anticuerpos precoces. En este subgrupo, la enfermedad puede asociarse a evolución fulminante y tasa de mortalidad elevada.

En los pacientes aquejados de neumonía neumocócica normalmente no se forman abscesos, excepto en los infectados por algunos serotipos específicos (p. ej., serotipo 3). Los derrames pleurales se observan en aproximadamente el 25% de los pacientes con neumonía neumocócica, y el empiema (derrame purulento) constituye una complicación infrecuente.

Sinusitis y otitis media

S. pneumoniae es causa frecuente de infecciones agudas de los senos paranasales y el oído. La enfermedad suele estar precedida por una infección vírica de las vías respiratorias inferiores, después de la cual los neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos) infiltran y obstruyen los senos y el conducto auditivo. La infección del oído medio **(otitis media)** afecta fundamentalmente a niños pequeños, pero la **sinusitis** bacteriana puede registrarse en pacientes de todas las edades.

Meningitis

S. pneumoniae se puede diseminar al sistema nervioso central después de una bacteriemia, infecciones del oído o los senos o un traumatismo craneoencefálico que origine una comunicación del espacio subaracnoideo con la nasofaringe. Aunque la **meningitis por neumococos** es relativamente infrecuente en neonatos, *S. pneumoniae* constituye actualmente una causa destacada de la enfermedad tanto en niños como en adultos. La mortalidad y las secuelas neurológicas graves son entre 4 y 20 veces más frecuentes en los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* que en aquellos aquejados de meningitis producida por otros microorganismos.

Bacteriemia

La **bacteriemia** aparece en una proporción comprendida entre el 25 y el 30% de los sujetos con neumonía neumocócica, y en más del 80% de los pacientes con meningitis. Por el contrario, las bacterias no suelen estar presentes en la sangre de los pacientes con sinusitis u otitis media. La endocarditis puede aparecer en individuos con válvulas cardíacas normales o previamente dañadas. Es frecuente la destrucción del tejido valvular.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

La **tinción de Gram** de las muestras de esputo constituye un método rápido para diagnosticar la neumonía y la meningitis neumocócicas. Estos microorganismos aparecen de manera característica como diplococos grampositivos rodeados de un área clara consistente de la cápsula que no se tiñe; sin embargo, también pueden adoptar un aspecto gramnegativo debido a su tendencia a teñirse inadecuadamente (especialmente los cultivos antiguos). Además, su morfología puede distorsionarse cuando el paciente ha recibido tratamiento antibiótico. La tinción de Gram compatible con *S. pneumoniae* se puede confirmar con la reacción de ***Quellung*** (del alemán, «hinchazón»), que es una prueba con un interés sobre todo histórico (es decir, se realiza raramente y solo la recuerdan los profesores al preparar preguntas de examen). En esta prueba se mezclan anticuerpos anticapsulares polivalentes con las bacterias para después examinar la mezcla al microscopio. La presencia de mayor refringencia alrededor de las bacterias se interpreta como una reacción positiva para *S. pneumoniae*. Una prueba alternativa consiste en mezclar una gota de bilis con una suspensión de bacterias. La bilis disolverá *S. pneumoniae* y no se apreciarán microorganismos en la tinción de Gram (una prueba rápida que es mucho más útil).

Detección de antígenos

El **polisacárido C del neumococo** se excreta en la orina y se puede detectar por medio de un inmunoanálisis comercializado. La orina debe concentrarse mediante ultrafiltración con anterioridad a la realización de la prueba con el fin de optimizar su sensibilidad. Se ha referido una sensibilidad del 70% en pacientes aquejados de neumonía neumocócica; no obstante, la especificidad puede ser baja, en especial en la población pediátrica. Por este motivo no se recomienda la utilización de esta prueba en niños con sospecha de infección. Esta prueba muestra una sensibilidad próxima al 100% en pacientes con meningitis neumocócica cuando se analiza el LCR; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de esta prueba serán malas cuando se analiza la orina de los pacientes.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Se han desarrollado análisis de PCR para la identificación de cepas de *S. pneumoniae* en muestras clínicas, como el LCR. Las pruebas comerciales múltiples para el diagnóstico de meningitis bacteriana y viral se utilizan cada vez más en los últimos años y pueden ser las pruebas diagnósticas rápidas más exactas.

Cultivo

Las muestras de esputo se deben sembrar en un medio enriquecido con nutrientes y complementado con sangre. *S. pneumoniae* se aísla en los cultivos de esputo de un 50% de los pacientes con neumonía, ya que es exigente desde el punto de vista nutricional y su proliferación se ve afectada por el crecimiento de las bacterias bucales contaminantes. La utilización de un medio selectivo ha obtenido resultados relativamente satisfactorios en el aislamiento del microorganismo a partir de muestras de esputo, pero se necesita una cierta habilidad técnica para distinguir *S. pneumoniae* de otros estreptococos α-hemolíticos que suelen estar

presentes en la muestra. Se debe obtener un aspirado del seno o del oído medio para que se pueda diagnosticar de modo definitivo el microorganismo responsable de la sinusitis u otitis. No se deben llevar a cabo cultivos de muestras obtenidas a partir de la nasofaringe o del oído externo. No es difícil aislar *S. pneumoniae* de las muestras de LCR, a no ser que se haya iniciado tratamiento antibiótico con anterioridad a la recogida de la muestra. Los cultivos son negativos hasta en la mitad de los pacientes que han recibido una única dosis de antibiótico. Esta es la razón por la que actualmente las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos se aceptan como las pruebas de elección para el diagnóstico de meningitis.

Identificación

Las cepas de *S. pneumoniae* se lisan con rapidez cuando se activan las autolisinas como consecuencia de su exposición a la bilis **(prueba de solubilidad de la bilis).** Por tanto, el microorganismo se puede identificar dejando caer una gota de bilis en una colonia aislada. Casi todas las colonias de *S. pneumoniae* se disuelven en el plazo de unos minutos, mientras que otros estreptococos α-hemolíticos permanecen inalterados. *S. pneumoniae* se puede identificar también por su sensibilidad a la **optoquina** (etilhidrocupreína dihidrocloruro). El microorganismo se siembra en una placa de agar sangre y se coloca un disco saturado con optoquina en el centro del inóculo. Después de incubar las placas durante una noche, alrededor del disco se observa una zona de inhibición del crecimiento bacteriano. Se pueden llevar a cabo pruebas diagnósticas bioquímicas, serológicas y moleculares adicionales con el fin de lograr la identificación definitiva.

Tratamiento, prevención y control

Históricamente, la penicilina ha sido el tratamiento de elección para la enfermedad neumocócica; sin embargo, en 1977 se describieron en Sudáfrica algunas cepas de *S. pneumoniae* resistentes a varios antibióticos entre los que figuraba la penicilina. Aunque era relativamente infrecuente un elevado nivel de resistencia (CMI de al menos 2 µg/ml), esta situación cambió de modo espectacular a comienzos de la década de 1990. En la actualidad se observa resistencia a la penicilina hasta en la mitad de las cepas aisladas en Estados Unidos y en otros países. La resistencia a las penicilinas se asocia con una menor afinidad de los antibióticos por las proteínas de unión a la penicilina incluidas en la pared de la célula bacteriana y los pacientes infectados por bacterias resistentes presentan mayor riesgo de pronóstico desfavorable. También es común la resistencia a los macrólidos (p. ej., eritromicina), las tetraciclinas y, en menor grado, las cefalosporinas (p. ej., ceftriaxona). Por tanto, cuando se presente una infección grave por neumococos, se recomienda tratamiento de combinación de antibióticos hasta disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro*. En el tratamiento empírico, la **vancomicina** combinada con **ceftriaxona** se utiliza habitualmente seguida de monoterapia con una cefalosporina eficaz, fluoroquinolona o vancomicina.

La investigación dedicada a prevenir o controlar la enfermedad se ha centrado en el desarrollo de vacunas anticapsulares eficaces. Se utilizan dos formas de vacunas: vacunas polisacáridas multivalentes y vacunas conjugadas multivalentes. Los polisacáridos son antígenos independientes de los linfocitos T y estimulan a los linfocitos B maduros, pero no estimulan a los linfocitos T. Los niños de corta edad muestran escasa respuesta a los antígenos independientes de los linfocitos T, por lo que las vacunas polisacáridas carecen de eficacia en esta población. Por el contrario, la conjugación de los polisacáridos con proteínas estimula la respuesta mediada por los linfocitos T cooperadores, la cual provoca una potente respuesta primaria en estos niños y los ancianos, y una eficaz respuesta de memoria al ser vacunados de nuevo. Este abordaje basado en el uso de vacunas conjugadas se ha aplicado también a otros patógenos neonatales, como *Haemophilus influenzae*. En los niños menores de 2 años, se recomienda una serie de vacunaciones primaria y de refuerzo con la vacuna conjugada neumocócica, mientras que el uso de la vacuna polisacárida neumocócica como vacuna de refuerzo se recomienda para los niños mayores y los adultos. Se puede encontrar información específica en la página web de los CDC. La eficacia de estas vacunas viene determinada por los serotipos prevalentes de *S. pneumoniae* responsables de la enfermedad invasiva en esta población. Aunque estas vacunas suelen ser eficaces en las poblaciones de Estados Unidos y Europa, lo son menos en poblaciones de países en vías de desarrollo, dado que los serotipos más prevalentes no están representados en estas vacunas. Además, aunque la vacuna 23-valente es inmunogénica en adultos normales y la inmunidad persiste toda la vida, es probable que esta vacuna sea menos eficaz en algunos pacientes con alto riesgo de enfermedad neumocócica, entre otros: 1) pacientes con asplenia, anemia drepanocítica, neoplasias hematológicas e infección por el VIH; 2) pacientes sometidos a trasplante renal, y 3) ancianos.

Enterococcus

Fisiología y estructura

Los enterococos son cocos grampositivos que se disponen normalmente en **parejas o cadenas cortas** (fig. 19.9). La morfología microscópica de estas cepas no puede diferenciarse con fiabilidad de la de *S. pneumoniae*. Los cocos crecen en condiciones aerobias y anaerobias en un margen de temperatura amplio (10-45 °C) y de pH (4,6-9,9), y en presencia de concentraciones elevadas de cloruro de sodio **(NaCl) y sales biliares.** De este modo, son pocas las condiciones clínicas que inhiban el crecimiento de los enterococos. La glucosa se fermenta con ácido L-láctico como producto final predominante (los enterococos suelen conocerse como *bacterias de ácido láctico*). Tras un período de incubación de 24 horas, las colonias cultivadas en agar sangre de carnero enriquecido son grandes y pueden ser no hemolíticas, α-hemolíticas o, en casos infrecuentes, β-hemolíticas.

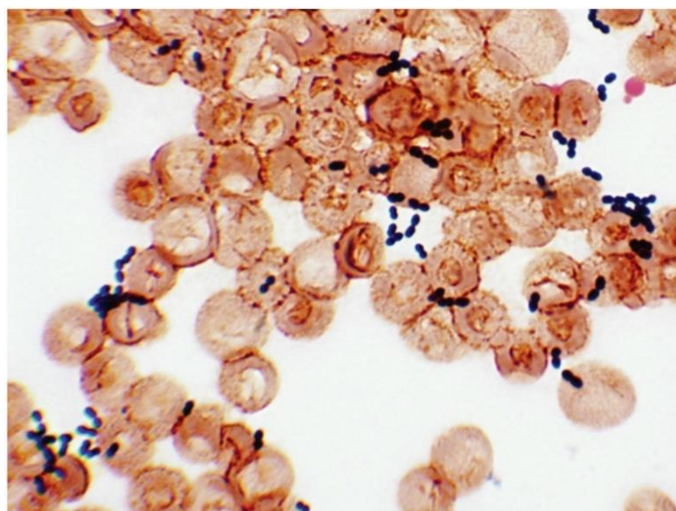


FIG. 19.9 Tinción de Gram de un hemocultivo con *Enterococcus faecalis*.

Patogenia e inmunidad

Los enterococos no poseen el amplio abanico de factores de virulencia que presentan los estafilococos y los estreptococos, pero las enfermedades potencialmente mortales por cepas con resistencia a antibióticos se han convertido en un problema importante en los pacientes hospitalizados. La virulencia está mediada por dos propiedades generales: 1) la capacidad para adherirse a tejidos y formar biopelículas, y 2) la resistencia a antibióticos. Se han descrito diversos factores que intervienen en la adherencia y la formación de las biopelículas, como proteínas de superficie, glucolípidos de membrana, gelatinasa y *pili*. Además, los enterococos muestran una **resistencia inherente a muchos de los antibióticos de uso común** (p. ej., oxacilina, cefalosporinas) o presentan genes de resistencia adquiridos (p. ej., a aminoglucósidos, vancomicina). La eliminación de los enterococos de la sangre y los tejidos está mediada por el flujo de entrada rápido de neutrófilos y por la opsonización de las bacterias, de manera que muchos pacientes inmunocomprometidos son particularmente sensibles a padecer infecciones por enterococos.

Epidemiología

Como su nombre implica, los enterococos son bacterias entéricas que suelen recuperarse de las heces recogidas a partir de seres humanos y de diversos animales. *E. faecalis* se encuentra en el intestino grueso en concentraciones elevadas (p. ej., 10^5-10^7 microorganismos por gramo de heces) y en el aparato genitourinario. La distribución de *E. faecium* es parecida a la de *E. faecalis*, pero con concentraciones más bajas. Entre los factores de riesgo más importantes para las infecciones enterocócicas están la utilización de sondas urinarias y catéteres intravasculares, la hospitalización prolongada y el uso de **antibióticos de amplio espectro,** en particular de antibióticos inherentemente inactivos contra los enterococos.

La prevalencia de otras muchas especies de enterococos es desconocida, aunque parece que colonizan el intestino con cifras menores. Dos especies que se recuperan a menudo del intestino humano son *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*. Estas especies relativamente avirulentas son importantes, porque aunque rara vez se asocian a enfermedad en el ser humano, muestran una resistencia inherente a la vancomicina y pueden confundirse con las especies más importantes, como *E. faecalis* y *E. faecium*.

Enfermedades clínicas

Los enterococos son patógenos importantes, sobre todo en pacientes hospitalizados; de hecho, constituyen una de las causas más frecuentes de infecciones adquiridas en el hospital **(infección nosocomial)** (v. cuadro 19.1). El tracto urinario es la localización más frecuente de las infecciones enterocócicas y las infecciones suelen asociarse a sondaje o instrumentación urinaria. Pueden ser cistitis asintomáticas no complicadas o cistitis asociadas a pielonefritis. Las infecciones peritoneales son típicamente polimicrobianas (es decir, asociadas a otras bacterias aerobias o anaerobias) y se asocian a la salida de bacterias intestinales por traumatismos o bien se deben a la enfermedad que compromete el revestimiento intestinal. Los enterococos recuperados de la sangre pueden deberse a diseminación desde una infección localizada del tracto urinario, el peritoneo o una herida, o pueden representar una infección primaria del endocardio (endocarditis). La endocarditis es una infección particularmente grave, ya que muchos enterococos son resistentes a los antibióticos de uso más común (caso clínico 19.4).

Caso clínico 19.4 Endocarditis enterocócica

Zimmer y cols. (*Clin Infect Dis* 37:e29-e30, 2003) describieron la epidemiología de las infecciones enterocócicas y las dificultades para el tratamiento de un paciente con endocarditis. El paciente era un hombre de 40 años con hepatitis C, hipertensión y nefropatía terminal que desarrolló fiebre y escalofríos durante el proceso de hemodiálisis. En los 2 meses previos a dicho episodio, fue tratado con ampicilina, levofloxacino y gentamicina por una endocarditis por estreptococo del grupo B. En los cultivos realizados durante la hemodiálisis crecieron *Enterococcus faecalis* resistentes a levofloxacino y gentamicina. Como el paciente había tenido una reacción alérgica a la ampicilina fue tratado con linezolid. La ecocardiografía demostró una vegetación en las válvulas mitral y tricúspide. A lo largo de 3 semanas, el gasto cardíaco del paciente se deterioró, de manera que el paciente se desensibilizó a la ampicilina y el tratamiento se modificó a ampicilina y estreptomicina. Tras 25 días de hospitalización, las válvulas cardíacas dañadas del paciente fueron reemplazadas y el tratamiento se extendió durante otras 6 semanas. De este modo, el uso de antibióticos de amplio espectro predispuso al paciente con válvulas cardíacas dañadas de antemano a una endocarditis por *Enterococcus* y el tratamiento se complicó por la resistencia de la cepa a muchos de los antibióticos de uso habitual.

Diagnóstico de laboratorio

Los enterococos crecen fácilmente en medios no selectivos como agar sangre o agar chocolate. Aunque pueden parecerse a *S. pneumoniae* en las muestras teñidas de Gram, los microorganismos pueden diferenciarse fácilmente sobre la base de reacciones bioquímicas simples. Por ejemplo, los enterococos son resistentes a la optoquina (*S. pneumoniae* es sensible), no se disuelven al exponerse a la bilis (*S. pneumoniae* se disuelve) y producen PYR (el único estreptococo que es PYR-positivo es *S. pyogenes*). La **prueba PYR** suele conocerse como «prueba de la mancha en 5 minutos». Los cocos PYR-positivos y catalasa-negativos dispuestos en parejas y cadenas cortas pueden identificarse supuestamente como enterococos. Las propiedades fenotípicas (p. ej., producción de pigmento, motilidad), las pruebas bioquímicas y la secuenciación de ácidos nucleicos son necesarias para distinguir entre *E. faecalis, E. faecium* y otras especies de *Enterococcus,* pero este tema escapa del objetivo de este texto.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antimicrobiano para las infecciones enterocócicas se complica por el hecho de que numerosos antibióticos no son bactericidas a concentraciones clínicamente relevantes. El tratamiento para las infecciones graves ha consistido tradicionalmente en **combinaciones sinérgicas de un aminoglucósido y un antibiótico activo en la pared celular** (p. ej., ampicilina, vancomicina). Sin embargo, algunos antibióticos de la pared celular carecen de actividad contra los enterococos (p. ej., nafcilina, oxacilina, cefalosporinas), la ampicilina y la penicilina no suelen ser eficaces contra *E. faecium* y la resistencia a la vancomicina (en particular por *E. faecium*) es algo habitual. Además, más del 25% de los enterococos son resistentes a los aminoglucósidos y la resistencia a los aminoglucósidos y la vancomicina resulta particularmente problemática porque está mediada por plásmidos y puede transferirse a otras bacterias.

Se han diseñado antibióticos modernos que pueden tratar los enterococos resistentes a ampicilina, vancomicina o los aminoglucósidos. Entre ellos están el linezolid, la daptomicina, la tigeciclina y la quinupristina/dalfopristina. Desafortunadamente, la resistencia al linezolid está en aumento y la quinupristina/dalfopristina no es activa contra *E. faecalis* (la especie de enterococo aislada con más frecuencia). Los enterococos sensibles a ampicilina y resistentes a aminoglucósidos pueden tratarse con ampicilina más daptomicina, imipenem o linezolid. Los enterococos resistentes a la ampicilina y sensibles a los aminoglucósidos pueden tratarse combinando un aminoglucósido con vancomicina (si fuese activa), linezolid o daptomicina. Si la cepa es resistente a la ampicilina y los aminoglucósidos, el tratamiento podría consistir en daptomicina, linezolid o vancomicina, combinados con otro fármaco activo.

Resulta complicado prevenir o controlar las infecciones enterocócicas. La restricción cuidadosa del uso de antibióticos y la puesta en marcha de prácticas de control de la infección (p. ej., aislamiento de los pacientes infectados, uso de batas y guantes por parte de cualquiera que entre en contacto con los pacientes) puede reducir el riesgo de colonización con estas bacterias, pero la eliminación completa de las infecciones es improbable. Además, es extremadamente difícil erradicar una cepa de *E. faecium* o *E. faecalis* resistente a la vancomicina una vez que el paciente está colonizado.

Bibliografía

Arias C, Contreras G, Murray B. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:555–562.

Centers for Disease Control and Prevention Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(RR–10):1–32.

Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiol*. 2009;155:1749–1757.

Hall J, Adams N, Bartlett L, et al. Maternal disease with Group B Streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65:S112–S124.

Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2009;6:e1000081.

Hegstad K, Mikalsen T, Coque TM, et al. Mobile genetic elements and their contribution to the emergence of antimicrobial resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:541–554.

Johansson L, Thulin P, Low DE, et al. Getting under the skin: the immunopathogenesis of Streptococcus pyogenes deep tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51:58–65.

Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, et al. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2010;50:481–490.

Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:259–269.

Krzysciak W, Pluskwa KK, Jurczak A, et al. The pathogenicity of the Streptococcus genus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:1361–1376.

Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013;31(Suppl. 4):D7–D12.

Mitchell A, Mitchell T. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:411–418.

Nelson G, Pondo T, Towes KA, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in the United States, 2005-2012. *Clin Infect Dis*. 2016;63:478–486.

Sava IG, Heikens E, Huebner J. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:533–540.

Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:264–301.

Wessels M. Streptococcal pharyngitis. *N Eng J Med*. 2011;364:648–655.

Wyres KL, Lambertsen LM, Croucher NJ, et al. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. *J Infect Dis*. 2013;207:439–449.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 62 años con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) acude al servicio de urgencias por presentar fiebre de 40 °C, escalofríos, náuseas, vómitos e hipotensión. El paciente tenía también expectoración amarillenta persistente que había ido aumentando a lo largo de los 3 últimos días. La frecuencia respiratoria era de 18 rpm, y la presión sanguínea de 94/52 mmHg. La radiografía de tórax mostraba un extenso infiltrado inflamatorio en la parte inferior del pulmón izquierdo que abarcaba el lóbulo inferior y la língula. En varios hemocultivos y cultivos de esputo se observó el crecimiento de *S. pneumoniae*. La cepa era sensible a cefazolina, vancomicina y eritromicina, pero resistente a penicilina.

1. ¿Qué condiciones predisponentes hacen a este paciente más susceptible a la neumonía y a la bacteriemia producidas por *S. pneumoniae*? ¿Qué otros grupos de pacientes son vulnerables a estas infecciones? ¿Qué otras infecciones causa este microorganismo y qué grupos de población son más susceptibles?
2. ¿Cuál es el mecanismo responsable con mayor probabilidad de la resistencia a la penicilina?
3. ¿Qué infecciones producen *S. pyogenes, S. agalactiae, S. anginosus, S. dysgalactiae* y los estreptococos del grupo viridans?
4. ¿Cuáles son los principales factores de virulencia de *S. pneumoniae, S. pyogenes* y *S. agalactiae*?
5. *S. pyogenes* puede producir el síndrome del *shock* tóxico estreptocócico. ¿Cómo se distingue esta enfermedad de la producida por los estafilococos?
6. ¿Qué dos enfermedades no supurativas se pueden desarrollar después de una enfermedad localizada por *S. pyogenes*?

20: *Bacillus*

Dos horas después de una cena, una familia compuesta por cuatro miembros presentó espasmos abdominales agudos con náuseas y vómitos. La enfermedad tuvo una duración menor de un día.

1. *Bacillus cereus* se asocia con dos formas de intoxicación alimentaria. Comente la epidemiología y la forma de presentación clínica de cada una de ellas.
2. *Bacillus cereus* se asocia también con infecciones oculares. Comente la epidemiología y la forma de presentación clínica. ¿Qué factor de virulencia es importante en estas infecciones?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Bacillus anthracis

Palabras clave

Bioterrorismo, cápsula, carbunco (ántrax), formador de esporas, toxina de edema, toxina letal.

Biología y virulencia

- Bacilos grampositivos formadores de esporas, inmóviles y no hemolíticos.
- Cápsula polipeptídica constituida por ácido poli-D-glutámico que se observa en las muestras clínicas.
- Las cepas virulentas también producen tres exotoxinas que se combinan para formar la toxina de edema (combinación del antígeno protector y del factor del edema) y la toxina letal (antígeno protector con factor letal).
- La cápsula polipeptídica inhibe la fagocitosis de las bacterias.

Epidemiología

- *B. anthracis* infecta fundamentalmente a los herbívoros, con los humanos como anfitriones accidentales.
- Se aísla rara vez en los países desarrollados, pero es prevalente en zonas pobres donde no se vacuna a los animales.
- El mayor riesgo asociado al carbunco en los países industrializados corresponde a la utilización de *B. anthracis* como agente de bioterrorismo.

Enfermedades

- Se reconocen tres formas de carbunco: cutáneo (que es más frecuente en humanos), digestivo (más frecuente en herbívoros) y por inhalación (bioterrorismo).

Diagnóstico

- El microorganismo está presente a elevadas concentraciones en las muestras clínicas (la microscopia suele arrojar resultados positivos) y crece con facilidad en cultivo.
- La identificación preliminar se basa en la morfología microscópica (bacilos grampositivos) y de las colonias (colonias adherentes no hemolíticas). Se confirma al demostrar la presencia de la cápsula y la lisis por un fago gamma o resultados positivos en la prueba de DFA (anticuerpos fluorescentes directos) contra el polisacárido específico de pared celular o mediante la positividad en la prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

Tratamiento, prevención y control

- El carbunco por inhalación o gastrointestinal o el asociado a bioterrorismo debe ser tratado con ciprofloxacino o doxiciclina, en combinación con uno o dos antibióticos adicionales (p. ej., rifampicina, vancomicina, penicilina, imipenem, clindamicina, claritromicina).
- El carbunco cutáneo de adquisición natural puede ser tratado con amoxicilina.
- La vacunación del ganado y de las personas de las zonas endémicas puede controlar la enfermedad, pero las esporas son difíciles de eliminar de la tierra contaminada.
- La vacunación animal es eficaz, pero las vacunas humanas tienen una utilidad limitada, aunque sería deseable el desarrollo de una vacuna menos tóxica.
- Se están estudiando tratamientos alternativos que interfieren con la actividad de las toxinas del carbunco.

Bacillus cereus

Palabras clave

Formador de esporas, enterotoxina, gastroenteritis, infecciones oculares.

Biología y virulencia

- Bacilos grampositivos móviles, formadores de esporas.
- Enterotoxina termoestable y termolábil.
- La destrucción tisular está mediada por enzimas citotóxicas, como la cereolisina y la fosfolipasa C.

Epidemiología

- Ubicuos en el suelo de todo el mundo.
- Las personas de riesgo son las que consumen comida contaminada con la bacteria (p. ej., arroz, carne, verduras, salsas), las que sufren lesiones penetrantes (p. ej., en el ojo), las que reciben inyecciones intravenosas y pacientes inmunodeprimidos expuestos a *B. cereus*.

Enfermedades

- Capaz de provocar enfermedades gastrointestinales (formas emética y diarreica), infecciones oculares y una enfermedad parecida al carbunco en pacientes inmunocompetentes.

Diagnóstico

- Aislamiento del microorganismo en la comida implicada o en muestras no fecales (p. ej., ojo, herida).

Tratamiento, prevención y control

- Las infecciones gastrointestinales se tratan de forma sintomática.
- Las infecciones oculares u otras enfermedades invasivas precisan la retirada de los cuerpos extraños y el tratamiento con vancomicina, clindamicina, ciprofloxacino o gentamicina.
- La enfermedad gastrointestinal se previene mediante la preparación adecuada de la comida (p. ej., los alimentos se deben refrigerar o consumir inmediatamente después de su preparación).

La familia Bacillaceae comprende un variado conjunto de bacterias de más de 50 géneros que comparten una característica común: la capacidad de formar endosporas (fig. 20.1). Con fines prácticos, los estudiantes solo necesitan conocer un género clínicamente importante *(Bacillus)* y aunque este género consta de más de 400 especies y subespecies, en este capítulo nos centraremos solamente en dos: *B. anthracis* y *B. cereus* (tabla 20.1). *B. anthracis,* el microorganismo responsable del carbunco, es uno de los más temidos como agentes para la guerra biológica, y desde la liberación de esporas de *B. anthracis* en el sistema de correos de Estados Unidos en 2001, se ha puesto de relieve todavía más el posible peligro que representa este microorganismo. La otra especie con importancia clínica de este género es *B. cereus,* que es responsable de gastroenteritis, infecciones oculares traumáticas, sepsis asociadas a catéteres y, en menos ocasiones, neumonías graves.

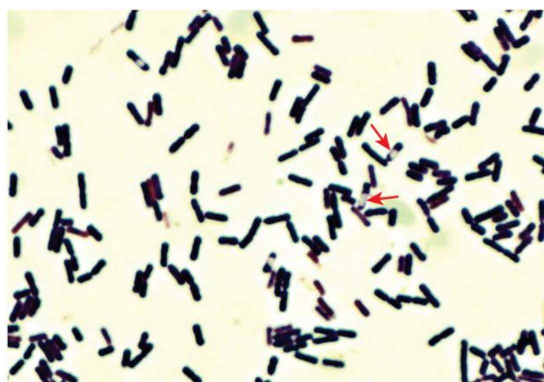


FIG. 20.1 *Bacillus cereus*. Las áreas transparentes en los bacilos grampositivos son esporas no teñidas *(flechas)*.

Tabla 20.1

Especies importantes de *Bacillus*

Microorganismo	Origen histórico
Bacillus	*bacillum,* pequeña barra
B. anthracis	*anthrax,* carbón, un carbúnculo (en referencia a la herida necrótica negra asociada al carbunco cutáneo)
B. cereus	*cereus,* de cera, de color de cera (en referencia a las colonias con una superficie mate o de cristal helado)

Bacillus anthracis

Fisiología y estructura

B. anthracis es un microorganismo grande (1 × 3 a 8 µm) que se dispone de forma aislada o en parejas de bacilos (fig. 20.2), o bien como cadenas largas en forma de serpentina. Aunque las esporas se observan con facilidad en los cultivos de 2 o 3 días, no se pueden apreciar en las muestras clínicas.

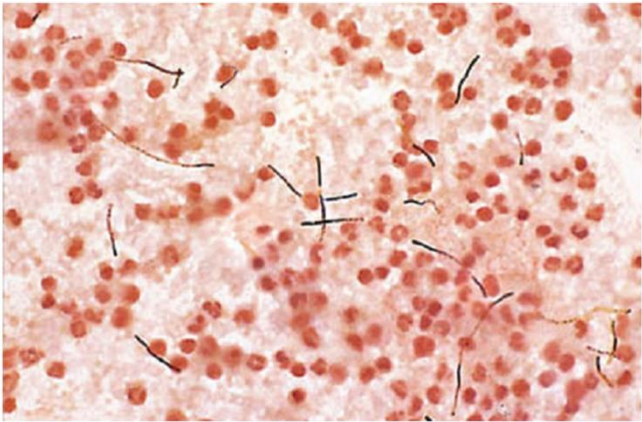


FIG. 20.2 *Bacillus anthracis* en la sangre de un paciente aquejado de carbunco por inhalación.

Dada la importancia médica singular de *B. anthracis,* es importante comprender los detalles funcionales de sus toxinas. Las cepas virulentas de *B. anthracis* portan genes que codifican tres componentes proteicos tóxicos en un plásmido de gran tamaño, pXO1. Cada una de estas proteínas, **antígeno protector (PA), factor del edema (EF) y factor letal (LF),** no son tóxicas de por sí, pero dan lugar a unas potentes toxinas cuando se combinan estructuralmente: el PA más el EF originan la **toxina del edema,** mientras que la unión del PA más el LF origina la **toxina letal.** El **PA** es una proteína de 83 kDa que se une a uno de dos receptores en la superficie de las células del huésped y que están presentes en muchas células y tejidos (p. ej., cerebro, corazón, intestino, pulmón, músculo esquelético, páncreas, macrófagos). Tras la unión del PA a su receptor, las proteasas del huésped degradan este antígeno y liberan un pequeño fragmento, pero mantienen el fragmento de 63 kDa (PA_{63}) en la superficie celular. Los fragmentos PA_{63} se asocian a la superficie celular y forman un complejo en forma de anillo compuesto por siete fragmentos (precursor de poro o «preporo»). Este complejo heptamérico es capaz de unirse a tres moléculas de LF y a EF, o a ambos. Los dos factores reconocen el mismo sitio de unión de PA_{63}, de modo que el mecanismo de unión es competitivo. La formación del complejo estimula la endocitosis y el movimiento hacia un compartimento intracelular ácido. En este entorno, el complejo heptamérico crea un poro transmembranario y libera LF y EF al citoplasma celular. El **LF es una proteasa dependiente del zinc** capaz de escindir la cinasa de proteínas activadas por mitógenos (MAP) y provocar la muerte celular. El **EF es una adenilato ciclasa dependiente de calmodulina** que incrementa las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y origina edema. El EF se relaciona con las adenilato ciclasas producidas por *Bordetella pertussis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Un segundo e importante factor de virulencia de *B. anthracis* es una **cápsula** polipeptídica (formada por ácido poli-D-glutámico) notoria. Esta cápsula proteica es única, porque la mayoría de las cápsulas bacterianas están compuestas por polisacáridos (p. ej., como las de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *P. aeruginosa*). La cápsula se observa en muestras clínicas, no se produce *in vitro* a no ser que se utilicen unas condiciones especiales de cultivo. Tres genes (*capA, capB* y *capC*) intervienen en la síntesis de esta cápsula y se encuentran en un segundo plásmido (pXO2). Tan solo se ha identificado un serotipo de cápsula, presumiblemente porque la cápsula se compone exclusivamente de ácido glutámico.

Patogenia e inmunidad

Los principales factores responsables de la virulencia de *B. anthracis* son la cápsula, la toxina de edema y la toxina letal. La cápsula inhibe la fagocitosis de las células en fase de replicación. La actividad adenilato ciclasa de la toxina de edema origina la acumulación de líquidos característica del carbunco. La actividad de la metaloproteasa de zinc de la toxina letal estimula la liberación de factor de necrosis tumoral α (TNF-α) e interleucina 1β (IL-1β), así como otras citocinas proinflamatorias, por parte de los macrófagos. El PA es la proteína dotada de una mayor inmunogenicidad (de donde proviene su nombre) de las principales proteínas de *B. anthracis*. Tanto el LF como el EF inhiben el sistema inmunitario del huésped.

Epidemiología

El **carbunco** es una enfermedad que afecta fundamentalmente a los herbívoros; el ser humano se infecta como consecuencia de la exposición a animales o a productos animales contaminados. La enfermedad constituye un problema grave en aquellos países que no llevan a cabo (o no pueden hacerlo) campañas de vacunación animal (p. ej., la enfermedad establecida en la fauna africana). Por el contrario, las infecciones naturales por *B. anthracis* únicamente se observan de forma excepcional en Estados Unidos; tan solo se han descrito cuatro casos en el período comprendido entre 2003 y 2015. Este dato estadístico podría carecer de sentido en la actualidad debido a la contaminación deliberada de empleados del U.S. Postal Service con esporas de *B. anthracis* en el año 2001. El riesgo de exposición de una población amplia a este peligroso patógeno se ha incrementado notablemente en esta era de bioterrorismo. Algunos países y ciertos grupos terroristas independientes han diseñado programas de guerra bacteriológica. De hecho, gran parte de la información disponible acerca del carbunco adquirido por inhalación se recopiló tras la liberación accidental de esporas en 1979 en Sverdlovsk en la antigua Unión Soviética (al menos 79 casos de carbunco con 68 muertes) y la contaminación de empleados del U.S. Postal Service por cartas que contenían *B. anthracis* (11 pacientes con carbunco por inhalación y 11 pacientes con carbunco cutáneo).

La infección del ser humano por *B. anthracis* (cuadro 20.1) se adquiere por una de las tres vías siguientes: **inoculación, ingestión** e **inhalación.** Aproximadamente el 95% de las infecciones de carbunco en el ser humano se deben a la inoculación de las esporas de *Bacillus* a través de piel expuesta, bien a partir de tierra contaminada o de productos animales infectados como la piel, el pelo de la cabra y la lana.

Cuadro 20.1 Enfermedades causadas por *Bacillus:* resúmenes clínicos

Bacillus anthracis

Carbunco cutáneo: pápula indolora que progresa a una úlcera con vesículas alrededor y posteriormente a la formación de una escara; pueden aparecer adenopatías dolorosas, edema y signos sistémicos.
Carbunco digestivo: se forman úlceras en el punto de invasión (p. ej., boca, esófago, intestino), que se asocian a adenopatías regionales, edema y sepsis.
Carbunco por inhalación: los signos inespecíficos iniciales se siguen de una sepsis de rápida aparición con fiebre, edema y adenopatías (ganglios mediastínicos); síntomas meníngeos en la mitad de los pacientes, y la mayoría de los pacientes con carbunco por inhalación fallecen salvo que se inicie tratamiento de forma inmediata.

Bacillus cereus

Gastroenteritis: la forma emética se caracteriza por la rápida aparición de vómitos y dolor abdominal, de corta duración; la forma diarreica se caracteriza por una aparición más prolongada y diarrea y dolores cólicos abdominales de mayor duración.
Infecciones oculares: destrucción rápida y progresiva del ojo tras la introducción traumática de la bacteria en su interior.
Enfermedad pulmonar grave: enfermedad pulmonar grave parecida al carbunco en pacientes inmunocompetentes.

La ingestión del bacilo es muy infrecuente en el ser humano, pero representa una vía frecuente de infección en los herbívoros. La tierra o los productos animales contaminados pueden permanecer infectados durante años como consecuencia de la capacidad de este microorganismo de formar esporas resistentes.

El carbunco por inhalación se ha llamado tradicionalmente **enfermedad de los cardadores de lana,** ya que la mayoría de las infecciones en el ser humano son consecuencia de la inhalación de las esporas de *B. anthracis* durante el procesamiento de pelo de cabra. Aunque en la actualidad constituye una fuente infrecuente de infección en el ser humano, la inhalación constituye la vía de infección más probable en el caso de las armas biológicas y se cree que la dosis infecciosa del microorganismo es baja. No hay transmisión de una persona a otra debido a que la replicación bacteriana se da en los ganglios linfáticos mediastínicos en lugar de en el árbol broncopulmonar.

Enfermedades clínicas

De forma característica, el **carbunco cutáneo** comienza con el desarrollo de una pápula indolora en el lugar de la inoculación que se transforma rápidamente en una úlcera rodeada de vesículas para convertirse posteriormente en una escara necrótica (fig. 20.3; caso clínico 20.1). Pueden aparecer signos sistémicos, linfadenopatías dolorosas y edema masivo. La tasa de mortalidad en los pacientes con carbunco cutáneo no tratado es del 20%.



FIG. 20.3 Carbunco cutáneo en el que se observa un notable eritema, edema y la rotura de vesículas. (De Cohen, J., Powderly, W.G., 2004. *Infectious Diseases*, second ed. Mosby, St. Louis.)

Caso clínico 20.1 Carbunco por inhalación

Bush y cols. (*N Engl J Med* 345:1607-1610, 2001) publicaron el primer caso de carbunco por inhalación provocado por el ataque bioterrorista de 2001 en Estados Unidos. El paciente era un hombre de 63 años que vivía en Florida y tenía unos antecedentes de 4 días de fiebre, mialgias y malestar sin síntomas de localización. Su esposa le llevó al hospital de área porque se despertó por la mañana con fiebre, vómitos y confusión. A la exploración tenía 39 °C de temperatura, una presión arterial de 150/80 mmHg, un pulso de 110 y una frecuencia respiratoria de 18. No presentaba dificultad respiratoria. Se inició tratamiento con la sospecha de meningitis bacteriana. La radiografía de tórax inicial mostraba infiltrados basales y ensanchamiento del mediastino. La tinción con Gram del líquido cefalorraquídeo (LCR) demostró muchos neutrófilos y bacilos grandes grampositivos. Se sospechó un carbunco y se inició el tratamiento con penicilina. A las 24 horas del ingreso, los cultivos del LCR y el hemocultivo confirmaron *Bacillus anthracis*. Durante el primer día de ingreso el paciente sufrió una crisis convulsiva de tipo gran mal y hubo que intubarlo. Durante el segundo día desarrolló hipotensión y uremia con el consiguiente fracaso renal. Al tercer día presentó una hipotensión refractaria y el paciente falleció por una parada cardíaca. Este paciente ilustra la rapidez con la que se deteriora el estado de los pacientes con un carbunco por inhalación, a pesar del diagnóstico rápido y el correcto tratamiento antimicrobiano. Aunque el aparato respiratorio es la vía de exposición, los pacientes no sufren una neumonía, sino que las alteraciones de la radiografía de tórax se deben a una mediastinitis hemorrágica.

Los síntomas clínicos del **carbunco digestivo** dependen de la zona de infección. Cuando los microorganismos invaden la porción superior del tubo digestivo, se forman úlceras en la boca o el esófago, lo cual comporta un aumento de las linfadenopatías regionales, el edema y la septicemia. El paciente presenta náuseas, vómitos y malestar general cuando el microorganismo invade el ciego o el íleon terminal, y el cuadro evoluciona con rapidez a una enfermedad sistémica. La mortalidad asociada al carbunco digestivo se acerca al 100%.

A diferencia de lo que ocurre con las otras dos formas de carbunco, el **carbunco por inhalación** se puede asociar a un período prolongado de latencia (2 meses o más) en el que las esporas pueden permanecer latentes en las fosas nasales. Durante este período, la persona infectada permanece asintomática. En la enfermedad activa, las esporas alcanzan las vías respiratorias inferiores, donde los macrófagos alveolares ingieren las esporas inhaladas y las transportan a los ganglios linfáticos mediastínicos. Los síntomas clínicos iniciales de la entidad son inespecíficos, con fiebre, mialgias, tos no productiva y malestar. La segunda fase de la enfermedad es más espectacular, con un empeoramiento rápido de la fiebre y el edema, y adenopatía mediastínica (la cual origina el ensanchamiento mediastínico que se observa en la radiografía de tórax; fig. 20.4). A pesar de que la vía de infección corresponde a la inhalación, rara vez se desarrolla una neumonía. En un 50% de los sujetos que han contraído la entidad por inhalación se aprecian signos meníngeos. Casi todos los casos evolucionan a *shock* y muerte a lo largo de los 3 días siguientes al comienzo de los síntomas a no ser que exista sospecha de carbunco y se instaure un tratamiento de forma inmediata. Las pruebas serológicas indican que no existe una forma de carbunco por inhalación subclínica o asintomática. Casi todos los pacientes que sufren la enfermedad fallecen salvo que se apliquen de forma inmediata medidas médicas.

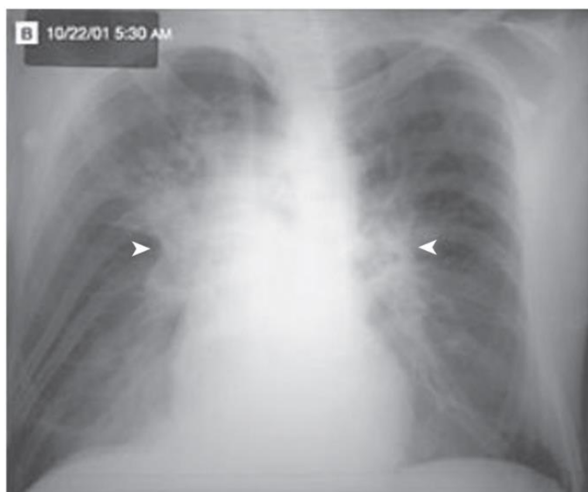


FIG. 20.4 Carbunco por inhalación en el que se aprecia la presencia de adenopatía mediastínica *(puntas de flecha)*.

Diagnóstico de laboratorio

Las infecciones por *B. anthracis* se caracterizan por la presencia de elevadísimas concentraciones de microorganismos en las heridas, los ganglios linfáticos afectados y la sangre. El carbunco es una de las pocas enfermedades bacterianas en la que se reconocen los microorganismos en una tinción con Gram de un frotis de sangre periférica (v. fig. 20.2). Por consiguiente, la detección de las bacterias en la microscopia y los cultivos no supone ningún problema. La dificultad diagnóstica radica en la distinción de *B. anthracis* de otros miembros taxonómicamente cercanos del grupo de *B. cereus*. La identificación preliminar de *B. anthracis* se basa en las morfologías de sus células al microscopio y de sus colonias. Los microorganismos aparecen en forma de bacilos grampositivos delgados y largos que se disponen de forma independiente o formando cadenas de gran longitud. Las esporas no aparecen en las muestras clínicas; tan solo se observan en cultivos incubados en atmósfera pobre en CO_2 y se visualizan mejor con una tinción especial para estas estructuras (como verde malaquita; fig. 20.5). La **cápsula** de *B. anthracis* se produce *in vivo,* pero típicamente no se observa en cultivo. La cápsula se observa en muestras clínicas usando una tinción de contraste, como la tinta china (la cápsula rechaza las partículas de tinta, de modo que el trasfondo, pero no el área que rodea a las bacterias, presenta una tonalidad oscura), la tinción de azul de metileno (reacción de M'Fadyean) o una prueba con un anticuerpo fluorescente directo (DFA) contra el polipéptido capsular. Las colonias cultivadas en agar sangre de carnero son de gran tamaño, carecen de pigmentación y presentan una superficie seca de «cristal esmerilado» y bordes. Las colonias son relativamente pegajosas y se adhieren al agar cuyo borde se parece a la clara de huevo montada cuando se separa de la placa con un asa de siembra. A diferencia de *B. cereus,* las colonias **no son hemolíticas;** *B. anthracis* **no son móviles** en las pruebas de movilidad, como la observación de bacilos aislados en una gota suspendida del medio de cultivo. La identificación definitiva de microorganismos inmóviles no hemolíticos semejantes a *B. anthracis* se efectúa en un laboratorio de referencia mediante la demostración de la producción de cápsula (microscopia o DFA) y lisis específica de la bacteria con un fago gamma o resultados positivos en una prueba de DFA contra un polisacárido específico de la pared celular de *B. anthracis*. Asimismo, se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa), las cuales se llevan a cabo en laboratorios de referencia.

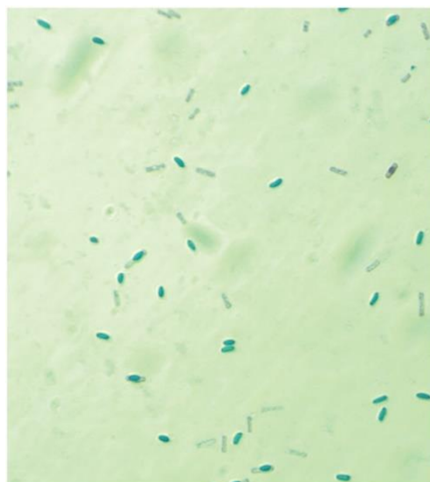


FIG. 20.5 *Bacillus cereus.* Las esporas retienen el colorante verde de malaquita en esta tinción especial para esporas, y las células vegetativas se muestran en color gris o incoloras.

Tratamiento, prevención y control

Aunque la penicilina ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la enfermedad por *B. anthracis,* se ha observado resistencia en cepas naturales, así como resistencia a sulfamidas y cefalosporinas de espectro extendido. Además, puede seleccionarse resistencia a otros antibióticos en cepas de laboratorio, de modo que ha de considerarse este hecho en el carbunco asociado con el bioterrorismo. La recomendación para el tratamiento empírico actual es el empleo de **ciprofloxacino** o **doxiciclina** combinado con uno o dos antibióticos adicionales (p. ej., rifampicina, vancomicina, penicilina, imipenem, clindamicina, claritromicina). Aunque se observa resistencia a la penicilina en el carbunco de adquisición natural, aún se recomienda la penicilina oral **(amoxicilina)** para el carbunco cutáneo de adquisición natural.

El control de la enfermedad humana adquirida de forma natural exige el control de la enfermedad animal, lo que implica la **vacunación del ganado** en las regiones endémicas, así como la incineración o el enterramiento de los animales que hayan muerto por carbunco. La erradicación completa del carbunco es improbable, puesto que las esporas de los microorganismos pueden persistir durante muchos años en el suelo y la amenaza de infecciones de origen bioterrorista es una realidad.

También se ha utilizado la vacunación para proteger: 1) a la población que reside en las zonas donde la enfermedad es endémica; 2) a la población que trabaja con productos animales importados de países con carbunco endémico, y 3) al personal militar. Aunque las vacunas actuales parecen ser eficaces, la investigación acerca de vacunas menos tóxicas es una cuestión urgente en la medicina actual. Los abordajes alternativos para inactivar las toxinas del carbunco se han centrado en el PA y su receptor diana. La infusión pasiva de anticuerpos monoclonales humanos contra el PA de *B. anthracis* evitó la muerte en un modelo animal de carbunco por inhalación y fue bien tolerada por parte de voluntarios humanos. Los complejos peptídicos sintéticos que antagonizan los receptores para el PA en la superficie celular se han empleado también para neutralizar la toxina del carbunco en modelos animales. Todavía se tiene que demostrar cómo se pueden utilizar estos abordajes alternativos para el tratamiento de la enfermedad humana.

Bacillus cereus

Las especies de *Bacillus,* con excepción de *B. anthracis,* son fundamentalmente patógenos oportunistas que tienen una capacidad de virulencia relativamente baja. Aunque se ha constatado que muchas de estas especies producen enfermedades, *B. cereus* representa con claridad el patógeno más importante, y la gastroenteritis, las infecciones oculares y las septicemias relacionadas con el catéter son las entidades que se observan con una frecuencia mayor, así como casos infrecuentes de neumonía grave.

Patogenia e inmunidad

La gastroenteritis producida por *B. cereus* está mediada por una de **dos enterotoxinas** (tabla 20.2). La enterotoxina **termoestable** y resistente a la proteólisis produce la **forma emética** de la enfermedad, mientras que la enterotoxina **termolábil** causa la **forma diarreica** de la enfermedad. La enterotoxina termolábil es similar a las enterotoxinas producidas por *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae;* esta toxina estimula el sistema de la adenilato ciclasa-AMPc de las células epiteliales, dando lugar a una diarrea acuosa importante. No se conoce el mecanismo de acción de la enterotoxina termoestable.

Tabla 20.2

Intoxicación alimentaria por *Bacillus cereus*

Características de la enfermedad	Forma emética	Forma diarreica
Alimento implicado	Arroz	Carne, vegetales
Período de incubación (horas)	<6 (media, 2)	>6 (media, 9)
Síntomas	Vómitos, náuseas, espasmos abdominales	Diarrea, náuseas, espasmos abdominales
Duración (horas)	8-10 (media, 9)	20-36 (media, 24)
Enterotoxina	Termoestable	Termolábil

Tampoco se conoce adecuadamente la patogenia de las infecciones oculares por *B. cereus*. Se han implicado, al menos, tres toxinas: la **toxina necrótica** (una enterotoxina termolábil), la **cereolisina** (una potente hemolisina cuyo nombre deriva del de la especie) y la **fosfolipasa C** (una potente lecitinasa). Es posible que la rápida destrucción del ojo característica de las infecciones por *B. cereus* sea consecuencia de la interacción de estas toxinas y otros factores no identificados.

Las especies de *Bacillus* pueden colonizar de forma transitoria la piel y aislarse en los hemocultivos como contaminantes sin significación clínica. Sin embargo, en presencia de un cuerpo extraño intravascular, estos microorganismos pueden ser responsables de bacteriemia persistente y de signos de septicemia (p. ej., fiebre, escalofríos, hipotensión y *shock*).

Epidemiología

B. cereus y otras especies de *Bacillus* son microorganismos ubicuos que están presentes en prácticamente todos los ambientes. Casi todas las infecciones se originan a partir de una fuente ambiental (p. ej., tierra contaminada). El aislamiento de estas bacterias de las muestras clínicas sin que exista una enfermedad característica representa generalmente una contaminación carente de relevancia clínica.

B. cereus y otras especies de *Bacillus* son microorganismos ubicuos que están presentes en prácticamente todos los ambientes. Casi todas las infecciones se originan a partir de una fuente ambiental (p. ej., tierra contaminada). El aislamiento de estas bacterias de las muestras clínicas sin que exista una enfermedad característica representa generalmente una contaminación carente de relevancia clínica.

Enfermedades clínicas

Como se ha descrito anteriormente, *B. cereus* origina dos formas de intoxicación alimentaria: la **enfermedad que cursa con vómitos (forma emética)** y la **enfermedad diarreica (forma diarreica).** En la mayoría de los pacientes, la forma emética se debe al consumo de **arroz contaminado**. La mayoría de las bacterias muere durante la cocción inicial del arroz, pero las esporas termorresistentes son capaces de sobrevivir. Las esporas germinan cuando el arroz cocido no se refrigera, y las bacterias se pueden multiplicar rápidamente. La enterotoxina termoestable que se libera no se destruye al calentar de nuevo el arroz. La forma emética de la enfermedad es una intoxicación que se debe a la ingesta de la enterotoxina, no de la bacteria. Por tanto, tras un período corto de incubación de 1 a 6 horas, aparece una enfermedad de corta duración (menos de 24 horas). Los síntomas consisten en vómitos, náuseas y espasmos abdominales. Generalmente no provoca fiebre ni diarrea. Se ha asociado, igualmente, a la aparición de insuficiencia hepática fulminante con el consumo de comida contaminada con grandes cantidades de toxina emética, la cual altera el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos. Afortunadamente, puede decirse que se trata de una complicación rara.

La forma diarreica de la intoxicación alimentaria por *B. cereus* es consecuencia del consumo de carne, verduras o salsas contaminadas. Se observa un período de incubación más prolongado, durante el cual los microorganismos se multiplican en el aparato digestivo del paciente y sigue la liberación de la enterotoxina termolábil. Esta enterotoxina origina diarrea, náuseas y espasmos abdominales. Esta forma de enfermedad se prolonga generalmente a lo largo de 1 o más días.

Las **infecciones oculares** por *B. cereus* se contraen generalmente con posterioridad a una lesión penetrante y traumática del ojo con un objeto contaminado del suelo (caso clínico 20.2). La panoftalmitis por *Bacillus* es un proceso de progresión rápida que en casi todos los casos termina con la pérdida completa de la percepción de la luz durante las 48 horas siguientes a la lesión. Los consumidores de drogas por vía parenteral pueden contraer también infecciones diseminadas con manifestaciones oculares.

Caso clínico 20.2 Endoftalmitis traumática por *Bacillus cereus*

La endoftalmitis secundaria a la introducción traumática dentro del ojo de *Bacillus cereus* es frecuente, por desgracia. Se trata de una presentación típica. Un hombre de 44 años sufrió una lesión traumática ocular mientras trabajaba en su huerto, porque se le clavó un trozo de metal en el ojo izquierdo. Este fragmento le produjo lesiones corneales y en la cápsula anterior y posterior del cristalino. Durante las siguientes 12 horas, el paciente desarrolló cada vez más dolor con pus en el ojo. Fue intervenido quirúrgicamente para aliviar la presión ocular, drenar el pus y administrar antibióticos intravítreos (vancomicina, ceftazidima) y dexametasona. El cultivo del líquido aspirado demostró *B. cereus*. Durante el postoperatorio se añadió ciprofloxacino al tratamiento. A pesar de la rápida intervención quirúrgica y médica y las inyecciones de antibióticos intravítreos, la inflamación intraocular persistió y fue preciso enuclear el ojo. Este paciente ilustra los riesgos asociados a las lesiones oculares penetrantes y la necesidad de intervenir de forma agresiva si se desea conservar el ojo.

Otras infecciones por *B. cereus* y otras especies de *Bacillus* son las infecciones de los catéteres y de las derivaciones del sistema nervioso central, la endocarditis (más frecuente en drogodependientes por vía parenteral), así como la neumonitis, la bacteriemia y la meningitis en pacientes afectados por inmunodepresión grave. También se ha publicado que la ingesta de **té** por los pacientes inmunodeprimidos se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad invasiva por *B. cereus*.

Una forma rara de enfermedad por *B. cereus* que merece especial atención es **una neumonía grave que se parece al carbunco en pacientes inmunodeprimidos.** Se han publicado cuatro casos de pacientes con esta enfermedad, todos ellos trabajadores de la industria del metal y que residían en Texas o Luisiana. El aspecto más interesante es que estas cepas contenían los **genes de la toxina pXO1 de *B. anthracis*** y todos ellos estaban **encapsulados,** aunque no se correspondía con la cápsula de ácido poli-γ-D-glutámico de *B. anthracis*. Estas cepas suponen un riesgo potencial y parece que pueden facilitar la transferencia de los genes de virulencia de *B. anthracis* al ubicuo *B. cereus*.

Diagnóstico de laboratorio

De modo similar a lo que sucede con *B. anthracis, B. cereus* y otras especies se pueden cultivar con facilidad a partir de muestras clínicas recogidas de pacientes con la forma emética de intoxicación alimentaria. Dado que los individuos pueden hallarse transitoriamente colonizados con *B. cereus,* debe cultivarse el alimento sospechoso (p. ej., arroz, carne, verduras) para obtener la confirmación de la existencia de enfermedad transmitida por alimentos. En la práctica, no se realizan de modo habitual ni cultivos ni pruebas para detectar las enterotoxinas termoestable o termolábil, por lo que la mayoría de los casos se diagnostican con criterios epidemiológicos y clínicos. Los microorganismos de tipo *Bacillus* crecen con rapidez y se detectan con facilidad con la tinción de Gram y con el cultivo de las muestras obtenidas de los ojos infectados, los cultivos intravenosos y otras localizaciones.

Tratamiento, prevención y control

Debido a que la evolución de la gastroenteritis por *B. cereus* es de corta duración y carece de complicaciones, el tratamiento sintomático es adecuado. El tratamiento de otras infecciones por *Bacillus* se complica por su evolución rápida y progresiva y por la alta incidencia de multirresistencia a fármacos (p. ej., *B. cereus* porta genes de resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas). En el tratamiento de estas infecciones se pueden utilizar **vancomicina, clindamicina, ciprofloxacino** y **gentamicina.** Las penicilinas y las cefalosporinas no son efectivas. Las infecciones oculares se deben tratar con rapidez. La intoxicación alimentaria se puede prevenir por medio del consumo rápido de los alimentos después de cocinados y la refrigeración de la comida sobrante.

Bibliografía

Avashia SB, Riggins WS, Lindley C, et al. Fatal pneumonia among metalworkers due to inhalation exposure to Bacillus cereus containing Bacillus anthracis toxin genes. *Clin Infect Dis*. 2007;44:414–416.

Baggett HC, Rhodes JC, Fridkin SK, et al. No evidence of a mild form of inhalational Bacillus anthracis infection during a bioterrorism-related inhalational anthrax outbreak in Washington, D.C., in 2001. *Clin Infect Dis*. 2005;41:991–997.

Basha S, Rai P, Poon V, et al. Polyvalent inhibitors of anthrax toxin that target host receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:13509–13513.

Bottone E. Bacillus cereus, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:382–398.

Collier RJ, Young JAT. Anthrax toxin. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2003;19:45–70.

Doganay M, Metan G, Alp E. A review of cutaneous anthrax and its outcome. *J Infect Public Health*. 2010;3:98–105.

El Saleeby CM, Howard SC, Hayden RT, et al. Association between tea ingestion and invasive Bacillus cereus infection among children with cancer. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1536–1539.

Hoffmaster AR, Hill KK, Gee JE, et al. Characterization of Bacillus cereus isolates associated with fatal pneumonias: strains are closely related to Bacillus anthracis and harbor B. anthracis virulence genes. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3352–3360.

Krantz BA, Melnyk RA, Zhang S, et al. A phenylalanine clamp catalyzes protein translocation through the anthrax toxin pore. *Science*. 2005;309:777–781.

Mahtab M, Leppla SH. The roles of anthrax toxin in pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. 2004;7:19–24.

Marston C, Ibrahim H, Lee P et al. *Anthrax toxin expressing Bacillus cereus isolated from an anthrax-like eschar. PLoS ONE*. 2016;11:e0156987 *http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156987*.

Melnyk RA, Hewitt KM, Lacy DB, et al. Structural determinants for the binding of anthrax lethal factor to oligomeric protective antigen. *J Biol Chem*. 2006;281:1630–1635.

Pickering AK, Merkel TJ. Macrophages release tumor necrosis factor alpha and interleukin-12 in response to intracellular Bacillus anthracis spores. *Infect Immun*. 2004;72:3069–3072.

Turnbull PC. Introduction: anthrax history, disease and ecology. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;271:1–19.

Estudio de un caso y preguntas

Una empleada del servicio postal de 56 años acudió al médico con fiebre, diarrea y vómitos. Se le ofreció un tratamiento sintomático y fue dada de alta del servicio de urgencias del ambulatorio local. Cinco días más tarde regresó al centro refiriendo escalofríos, tos seca y dolor torácico pleurítico. La radiografía de tórax mostró un pequeño infiltrado derecho y derrames bilaterales, pero no reveló ningún indicio de ensanchamiento mediastínico. Ingresó en el hospital y su estado respiratorio y los derrames pleurales empeoraron durante el día siguiente. Una tomografía computarizada del tórax puso de manifiesto la presencia de adenopatía mediastínica y cervical. Se recogieron muestras de líquido pleural y sangre para su cultivo, el cual arrojó resultados positivos para bacilos grampositivos formadores de cadenas largas en el plazo de 10 horas.

1. Los datos clínicos sugieren que esta mujer presenta carbunco por inhalación. ¿Qué pruebas se deberían realizar para confirmar la identificación de la cepa?
2. ¿Cuáles son los tres factores de virulencia principales de *B. anthracis*?
3. Describa los mecanismos de acción de las toxinas producidas por esta especie.
4. Describa las dos formas de intoxicación alimentaria por *B. cereus*. ¿Qué toxina es la responsable de cada forma? ¿En qué difiere la presentación clínica de estas dos enfermedades?
5. *B. cereus* puede provocar infecciones oculares. ¿Cuáles son los dos factores de riesgo de esta enfermedad?

21: *Listeria* y bacterias grampositivas relacionadas

Listeria monocytogenes, Erysipelothrix rhusiopathiae y *Corynebacterium diphtheriae* son tres bacilos grampositivos de importancia médica que producen enfermedades muy similares.

1. ¿Qué población de pacientes son más susceptibles a las infecciones causadas por *Listeria* y *Erysipelothrix* y de qué modo se contraen estas infecciones?
2. ¿En qué medida es similar el tratamiento de las infecciones por *Listeria* a las causadas por otro patógeno grampositivo?
3. ¿Por qué es difícil realizar el diagnóstico de laboratorio de las infecciones por *Erysipelothrix*?
4. ¿Por qué no se diagnostican casos de difteria en Estados Unidos pero sí en otros países?
5. ¿Por qué no es útil la tinción de Gram del exudado de garganta o del hemocultivo para el diagnóstico de la difteria? ¿Cómo puede establecerse el diagnóstico de difteria en caso de sospecharse?
6. ¿Qué factor de virulencia es responsable de las manifestaciones clínicas de la difteria?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente relevantes

Listeria monocytogenes

Palabras clave

Cocobacilos, β-hemolíticos, meningitis, oportunistas, enfermedades transmitidas por alimentos.

Biología y virulencia

- Cocobacilos grampositivos que con frecuencia se disponen en parejas, por lo que se parecen a *Streptococcus pneumoniae*.
- Patógeno facultativo intracelular que puede evitar la eliminación mediada por anticuerpos.
- Capacidad de crecer a 4 °C, en un amplio rango de pH y en presencia de sal, lo que puede ocasionar elevadas concentraciones de bacterias en los alimentos contaminados.
- Las cepas virulentas producen factores de adhesión a la célula (internalinas), hemolisinas (listeriolisina O, dos fosfolipasas C) y una proteína que media en la motilidad de la actina (ActA).

Epidemiología

- Se aísla de la tierra, el agua, la vegetación y de varios animales, incluido el ser humano (portadores gastrointestinales de bajo grado).
- La enfermedad se asocia con el consumo de alimentos contaminados (p. ej., leche y queso contaminados, carnes procesadas, vegetales crudos [especialmente repollo]) o con la diseminación transplacentaria de la madre al neonato; los casos esporádicos y epidémicos ocurren durante todo el año.
- Los neonatos, los ancianos y las mujeres gestantes, así como los pacientes con defectos de la inmunidad celular, tienen riesgo aumentado de padecer esta enfermedad.

Enfermedades

- La enfermedad neonatal puede dar lugar a muerte intrauterina o abscesos multiorgánicos, meningitis y septicemia.
- Otras enfermedades son los síntomas seudogripales, una gastroenteritis autolimitada y meningitis en pacientes con defectos de la inmunidad celular.

Diagnóstico

- La microscopia no es sensible; los cultivos requieren incubación durante 2 o 3 días o enriquecimiento a 4 °C.
- Sus propiedades características consisten en movilidad a temperatura ambiente, débilmente β-hemolíticos y capaces de crecer a 4 °C y elevadas concentraciones de sal.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento de elección para la enfermedad grave es penicilina o ampicilina, sola o en combinación con gentamicina.
- Las personas de riesgo deben evitar el consumo de alimentos de origen animal crudos o parcialmente cocinados, quesos no curados y verduras crudas sin lavar.

Erysipelothrix rhusiopathiae

Palabras clave

Bacilo pleomórfico, zoonosis, infección cutánea, endocarditis.

Biología y virulencia

- Bacilos grampositivos pleomorfos y delgados que pueden formar largos filamentos (es decir, 60 µm).
- Se cree que la producción de neuraminidasa es importante para la unión y penetración a las células epiteliales y una cápsula parecida a polisacáridos protege a las bacterias de la fagocitosis.

Epidemiología

- Coloniza diversos organismos, en especial el cerdo y el pavo.
- Habita en el suelo rico en materia orgánica y en las aguas subterráneas contaminadas con residuos procedentes de los animales colonizados.
- Patógeno infrecuente en Estados Unidos.
- Enfermedad laboral de carniceros, procesadores de carne, granjeros, avicultores, manipuladores de pescado y veterinarios.

Enfermedades

- Las más frecuentes en el ser humano son: 1) infección cutánea localizada; 2) enfermedad cutánea generalizada, o 3) sepsis asociada a endocarditis subaguda que afecta a válvulas cardíacas previamente sanas.

Diagnóstico

- Se observan bacilos grampositivos filamentosos de gran longitud en la tinción de Gram de una biopsia procedente del borde en expansión de la lesión.
- Crece adecuadamente en agar sangre y agar chocolate incubados en una atmósfera de CO_2 al 5-10%.

Tratamiento, prevención y control

- La penicilina es el fármaco de elección en las enfermedades localizada y sistémica; se puede utilizar el ciprofloxacino o la clindamicina en las infecciones cutáneas localizadas en los pacientes alérgicos a la penicilina y, en el caso de las infecciones diseminadas, se puede considerar la ceftriaxona o el imipenem.
- Los trabajadores se deben cubrir las zonas de piel expuestas cuando manejen animales o productos animales.
- Se debe vacunar a los cerdos.

Corynebacterium diphtheriae

Palabras clave

Toxina diftérica, faringitis, vacuna.

Biología y virulencia

- Bacilos pleomórficos grampositivos.
- El principal factor de virulencia es la toxina diftérica, una exotoxina A-B; inhibe la síntesis de proteínas.

Epidemiología

- Distribución mundial mantenida en portadores asintomáticos y pacientes infectados.
- El ser humano es el único reservorio conocido en la orofaringe o sobre la superficie cutánea.
- Propagación de persona a persona mediante exposición a gotitas respiratorias o contacto cutáneo.
- La enfermedad se observa en niños no vacunados o vacunados parcialmente o en adultos que viajan a países con enfermedad endémica.
- La difteria es muy frecuente en Estados Unidos y en otros países con programas de vacunación activos.

Enfermedades

- Microorganismo etiológico de la difteria: formas respiratoria y cutánea.

Diagnóstico

- La microscopia es inespecífica; se observan gránulos metacromáticos en *C. diphtheriae* y otras corinebacterias.
- El cultivo debe realizarse en medios no selectivos (agar sangre) y selectivos (agar cisteína-telurito, medio de Tinsdale, agar colistina-nalidíxico).
- La supuesta identificación de *C. diphtheriae* puede basarse en la presencia de cistinasa y en la ausencia de pirazinamidasa; identificación definitiva por pruebas bioquímicas o secuencia génica específica de especies.
- La demostración de la exotoxina se lleva a cabo mediante la prueba de Elek o la reacción en cadena de la polimerasa.

Tratamiento, prevención y control

- Las infecciones se tratan con antitoxina diftérica para neutralizar la exotoxina, penicilina o eritromicina para eliminar *C. diphtheriae* y finalizar la producción de toxina, y mediante vacunación de los pacientes convalecientes con toxoide diftérico para estimular la producción de anticuerpos protectores.
- Administración de vacuna diftérica y dosis de recuerdo a la población susceptible.

Los bacilos grampositivos, aerobios y no esporulados son un grupo heterogéneo de bacterias. Algunos de ellos representan patógenos bien reconocidos del ser humano (como *Listeria monocytogenes, Corynebacterium diphtheriae*), otros son fundamentalmente patógenos animales que pueden producir enfermedad en el ser humano (p. ej., *Erysipelothrix rhusiopathiae*) y algunos son patógenos oportunistas que suelen infectar a pacientes ingresados o inmunodeprimidos (como *Corynebacterium jeikeium*) (fig. 21.1). La detección e identificación de estos microorganismos en el laboratorio puede resultar compleja a pesar de la característica presentación clínica de estas entidades. Otra propiedad que es de utilidad para la identificación preliminar de la bacteria es su **morfología microscópica.** Dentro del grupo de bacilos gramnegativos de forma uniforme figuran ***Listeria*** y ***Erysipelothrix;*** los bacilos grampositivos de formas irregulares son típicamente miembros del género *Corynebacterium* o de géneros íntimamente relacionados (tabla 21.1). En este capítulo nos centraremos en tres especies de bacilos grampositivos: *L. monocytogenes, Erysipelothrix rhusiopathiae* y *C. diphtheriae*. En la tabla 21.2 se resumen las enfermedades causadas por estas y otras bacterias relacionadas.

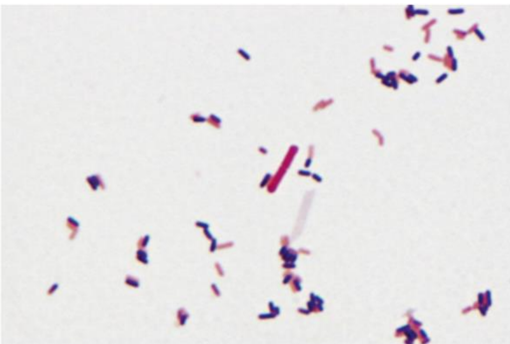


FIG. 21.1 Tinción de Gram de *Listeria monocytogenes* en cultivo. *Listeria* se muestra en forma de pequeños bacilos grampositivos; algunos se decoloran con facilidad y aparecen como gramnegativos. El bacilo gramnegativo en el centro de la fotografía, mucho más grande, es *Escherichia coli*.

Tabla 21.1

***Listeria* y bacterias relacionadas**

C. jeikeium	*jeikeium* (especies clasificadas originalmente como grupo JK)
C. urealyticum	*urea*, urea; *lyticum*, lisis (capaz de lisar la urea, especies que hidrolizan rápidamente la urea)
Arcanobacterium	*arcanus*, secretor; *bacterium*, bacilo (bacteria secretora; microorganismo de crecimiento lento con dificultad comprobada para aislarlo)
Rothia mucilaginosa	En honor a Roth, el primer bacteriólogo en estudiar este grupo de microorganismos; *mucilaginosa*, babosa (microorganismos babosos o mucoides)
Tropheryma whipplei	*trophe*, nutrición; *eryma*, barrera; *whipple*, en honor de George Whipple, que la describió en 1907; es una enfermedad de malabsorción; también llamada enfermedad de Whipple

Tabla 21.2

Enfermedades en el ser humano asociadas a *Listeria* y otras bacterias relacionadas

Microorganismo	Enfermedades
Listeria monocytogenes	Enfermedad neonatal (aborto espontáneo, abscesos y granulomas diseminados, meningitis, septicemia); enfermedad seudogripal en adultos sanos; bacteriemia o enfermedad diseminada con meningitis en mujeres embarazadas y en pacientes con defectos de la inmunidad celular
Erysipelothrix rhusiopathiae	Erisipeloide (lesión cutánea dolorosa y pruriginosa); enfermedad cutánea generalizada: una infección cutánea difusa con fiebre y artralgias; la septicemia se asocia típicamente a endocarditis
Corynebacterium diphtheriae	Difteria (respiratoria, cutánea); faringitis y endocarditis (cepas no toxigénicas)
C. jeikeium (grupo JK)	Septicemia, endocarditis, infecciones de heridas, infecciones de cuerpos extraños (catéteres, derivaciones, prótesis)
C. urealyticum	Infecciones del tracto urinario (como pielonefritis y cistitis costrosa alcalina), sepsis, endocarditis, infecciones de heridas
Arcanobacterium	Faringitis, celulitis, infecciones de heridas, formación de abscesos, septicemia, endocarditis
Rothia	Endocarditis, infecciones de cuerpos extraños
Tropheryma	Enfermedad de Whipple

Listeria monocytogenes

El género *Listeria* está formado por 26 especies y subespecies, de las que ***Listeria monocytogenes*** es el patógeno humano más significativo. *L. monocytogenes* es un bacilo grampositivo pequeño (0,4 a 0,5 × 0,5 a 2 µm) no ramificado y anaerobio facultativo capaz de proliferar dentro de un amplio abanico de temperaturas (1 a 45 °C) y una elevada concentración de sal. Estos **bacilos cortos** aparecen de forma aislada, en parejas o en cadenas cortas (fig. 21.2) y se pueden confundir con *Streptococcus pneumoniae*, lo cual reviste importancia debido a que tanto *S. pneumoniae* como *L. monocytogenes* pueden producir meningitis. Estos microorganismos son **móviles** a temperatura ambiente, pero menos a 37 °C, y muestran una movilidad vertiginosa término-terminal cuando se examina una gota del caldo de cultivo en el microscopio. *L. monocytogenes* muestra una **débil β-hemólisis** al crecer en placas de agar sangre de carnero. Estos rasgos diferenciales (morfología en la tinción de Gram, motilidad, β-hemólisis) son útiles para la identificación preliminar de *Listeria*. Aunque las bacterias se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, la enfermedad humana es infrecuente y está limitada a varias poblaciones bien definidas, como los neonatos, los ancianos, las mujeres embarazadas y los pacientes con deficiencias de la inmunidad celular.



FIG. 21.2 Tinción de Gram de *Erysipelothrix rhusiopathiae* en cultivo. Obsérvese la longitud variable de los bacilos y su aspecto «gramnegativo».

Patogenia e inmunidad

L. monocytogenes es un **patógeno facultativo intracelular.** Tras la ingesta de alimentos contaminados, *L. monocytogenes* puede sobrevivir a la exposición a enzimas proteolíticas, ácido gástrico y sales biliares gracias a la acción protectora de los genes de respuesta al estrés. A continuación, estas bacterias pueden **adherirse a las células huéspedes** mediante la interacción de las proteínas de la superficie bacteriana (p. ej., internalina A [InlA]) con los receptores para las glucoproteínas en la superficie de la célula huésped (p. ej., cadherina epitelial [adhesina dependiente de calcio]). Otras internalinas (p. ej., InlB) pueden reconocer receptores en una gama de células huéspedes más amplia. Los estudios con modelos animales han puesto de manifiesto que esta infección se inicia en los enterocitos o en las células M de las placas de Peyer. Después de penetrar en las células, el pH ácido del

fagolisosoma que rodea a las bacterias activa una citolisina formadora de poros **(listeriolisina O)** y dos enzimas diferentes de **fosfolipasa C,** lo que conlleva la liberación de las bacterias en el citosol de la célula. Las bacterias se replican y posteriormente se mueven a través de la célula hasta la membrana celular. Este movimiento está mediado por una proteína bacteriana, **ActA,** la cual se localiza en la superficie celular en un extremo de la bacteria y coordina el **ensamblaje de la actina.** Los extremos distales de la parte final de la actina permanecen fijos mientras el ensamblaje se produce en la zona adyacente al extremo de la bacteria. Por tanto, la bacteria es empujada hacia la membrana celular y se forma una protrusión (filópodo) que obliga a la bacteria a pasar a la célula adyacente. Una vez que la bacteria es ingerida por la célula adyacente, se repite el proceso de **lisis fagolisosómica, replicación bacteriana** y **movimiento direccional.** La entrada en los macrófagos después de haber atravesado las células que recubren el intestino conduce a las bacterias hasta el hígado y el bazo, lo que produce la diseminación de la enfermedad. Los genes responsables de la lisis de la membrana, la replicación intracelular y el desplazamiento direccional se agregan y están regulados por un solo gen, el gen ***prfA*** o **gen del «factor regulador positivo».**

La inmunidad humoral es relativamente poco importante en el desarrollo de las infecciones por *L. monocytogenes,* porque estas bacterias se pueden replicar en los macrófagos y moverse en el interior de las células, evitando así la eliminación mediada por anticuerpos. Por este motivo, los pacientes con deficiencias de la **inmunidad celular,** pero no de la humoral, son especialmente susceptibles a las infecciones graves.

Epidemiología

L. monocytogenes se aísla de diversas fuentes ambientales y de las heces de mamíferos, aves, peces y otros animales. La fuente principal de la infección con este microorganismo es el consumo de alimentos contaminados; sin embargo, puede producirse la transmisión entre humanos principalmente de la madre al feto en el útero o en el momento del nacimiento. Se estima que una proporción comprendida entre el 1 y el 5% de los individuos sanos son portadores fecales. Debido a que estos microorganismos son ubicuos, es probable que la exposición y la colonización transitoria ocurran en la mayoría de individuos. Se ha calculado que cada año se notifican alrededor de 850 infecciones en Estados Unidos. No obstante, muchas infecciones de carácter leve no se notifican. Se han documentado algunos brotes extensos asociados al consumo de **productos alimentarios contaminados.** Por ejemplo, un brote registrado en Estados Unidos en 1999 obligó a retirar 14 millones de kilogramos de carne contaminada y unos 7 millones de kilogramos de pavo y pollo procesados en un segundo brote que afectó a varios estados en 2000. En 2018, se describió en Sudáfrica el brote más extenso notificado, en el que 982 casos confirmados y 189 fallecimientos se asociaron al consumo de carne procesada contaminada (mortadela). La incidencia de la enfermedad también es desproporcionada en las **poblaciones de alto riesgo,** como los neonatos, los ancianos, las mujeres embarazadas y los pacientes con deficiencias graves de la inmunidad celular (como receptores de trasplantes, aquejados de linfomas o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

La listeriosis humana es una enfermedad esporádica que se ve durante todo el año, con epidemias focales y casos esporádicos de listeriosis asociados con el consumo de carne poco hecha (p. ej., salchichas de pavo, carnes frías), leche o queso no pasteurizados o contaminados, vegetales crudos mal lavados y repollo. Aunque los productos frescos son una fuente inusual de brotes, en 2011 se produjo un brote de la enfermedad asociado al consumo de melón contaminado en 147 individuos (el 86% de los casos tenía 60 años o más; la tasa de mortalidad fue del 22%). Debido a que *Listeria* puede crecer en un amplio intervalo de valores de pH, así como a temperaturas frías, los alimentos con un pequeño número de microorganismos pueden presentar una notable contaminación tras un período prolongado de refrigeración. Si la comida no está cocinada o lo ha sido de manera inadecuada (p. ej., preparación en el microondas de carne de vaca o salchichas de pavo) antes de ser consumida, puede aparecer la enfermedad. Aunque las infecciones por *Listeria* son relativamente infrecuentes, es la causa principal de muertes atribuidas a enfermedades de transmisión alimentaria en Estados Unidos.

Enfermedades clínicas

Enfermedad neonatal

Se han descrito dos formas de enfermedad neonatal: 1) la **enfermedad de comienzo precoz,** que se adquiere en el útero por vía transplacentaria, y 2) la **enfermedad de comienzo tardío,** que se adquiere en el nacimiento o poco después de este (v. tabla 21.2). La enfermedad de aparición precoz puede ocasionar aborto, mortinatos o partos prematuros. La **granulomatosis infantiséptica** es una forma grave de listeriosis de comienzo precoz, que se caracteriza por la formación de abscesos y granulomas en múltiples órganos y una elevada mortalidad salvo que se trate de forma inmediata.

La enfermedad de comienzo tardío aparece 2 o 3 semanas después del nacimiento en forma de meningitis o de meningoencefalitis con septicemia. Los signos y los síntomas clínicos no son exclusivos de esta entidad, por lo que se deben excluir otras causas de enfermedades neonatales del sistema nervioso central, como la enfermedad por estreptococos del grupo B.

Infecciones en mujeres embarazadas

La mayoría de las infecciones en las mujeres embarazadas se producen en el tercer trimestre cuando la inmunidad celular está más alterada. Las mujeres embarazadas padecen típicamente síntomas seudogripales que pueden resolverse sin tratamiento. A menos que se obtengan hemocultivos en mujeres embarazadas febriles sin otra fuente de infección (p. ej., infección del tracto urinario), la bacteriemia por *Listeria* y el riesgo neonatal asociado pueden ser pasados por alto.

Enfermedad en adultos sanos

La mayoría de las infecciones por *Listeria* en adultos sanos son asintomáticas o se manifiestan en forma de una enfermedad leve de tipo gripal. En algunos pacientes se desarrolla una gastroenteritis aguda autolimitada, caracterizada por un período de incubación de 1 día, seguido de 2 días de síntomas, que incluyen diarrea acuosa, fiebre, náuseas, cefalea, mialgias y artralgias. A diferencia de estas enfermedades autolimitadas, la listeriosis en pacientes de edad avanzada y los afectados de deficiencias de la inmunidad celular reviste mayor gravedad.

Meningitis en adultos

La meningitis es la forma más frecuente de infección por *Listeria* diseminada en adultos (caso clínico 21.1). Aunque los signos y síntomas clínicos de la meningitis producida por este microorganismo no son específicos, se debe sospechar *Listeria* en todos los pacientes con un órgano trasplantado, cáncer o en mujeres embarazadas en las que aparece meningitis. La enfermedad se asocia a una elevada mortalidad (20-50%) y secuelas neurológicas importantes en los supervivientes.

Caso clínico 21.1 Meningitis por *Listeria* en un paciente inmunodeprimido

El siguiente caso, publicado por Bowie y cols. (*Ann Pharmacother* 38:58-61, 2004), ilustra la presentación clínica de la meningitis por *Listeria*. Un hombre de 73 años con artritis reumatoide refractaria fue trasladado por sus familiares al hospital de área por bajo nivel de conciencia y unos antecedentes de 3 días de evolución con cefaleas, náuseas y vómitos. En ese momento estaba siendo tratado con infliximab, metotrexato y prednisona por la artritis reumatoide. A la exploración el paciente tenía rigidez de nuca, fiebre, un pulso de 92 latidos/min y una presión arterial de 179/72 mmHg. Ante la sospecha de meningitis, se recogieron muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre para cultivos. La tinción de Gram del LCR fue negativa y creció *Listeria* en la sangre y el LCR. El paciente recibió tratamiento con vancomicina, se suspendió el infliximab y se recuperó sin problemas, a pesar de que el tratamiento antimicrobiano no fuese el óptimo. El infliximab se ha asociado a una monocitopenia dependiente de la dosis. Como los monocitos son efectores clave para la eliminación de *Listeria,* este paciente inmunodeprimido tenía un riesgo específico de infección por este microorganismo. Es típico que la tinción de Gram no detecte *Listeria* en el LCR, porque las bacterias no se multiplican a niveles detectables.

Bacteriemia primaria

Los pacientes con bacteriemia pueden tener unos antecedentes no llamativos de escalofríos y de fiebre (frecuentemente observados en mujeres embarazadas) o una forma de presentación más aguda con fiebre elevada e hipotensión. Solo los pacientes con inmunodepresión grave y los recién nacidos de mujeres embarazadas con sepsis parecen tener riesgo de muerte.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

Las preparaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) teñidas con Gram no suelen revelar la presencia de estos microorganismos debido a que las bacterias están generalmente presentes en concentraciones (p. ej., 10^4 bacterias o menos por mililitro de LCR o menos) inferiores al límite de detección (10^5 bacterias por mililitro de LCR). Este rasgo los diferencia de la mayoría de los restantes patógenos bacterianos del sistema nervioso central, los cuales están presentes en concentraciones de 100 a 1.000 veces superiores. Cuando la tinción de Gram muestra microorganismos, suele tratarse de cocobacilos grampositivos intracelulares y extracelulares. Se debe tener cuidado para distinguirlos de otras bacterias, como *S. pneumoniae.*

Cultivo

Listeria crece en la mayoría de los medios convencionales de laboratorio, formando pequeñas colonias redondas en los medios de agar después de 1 o 2 días de incubación. Puede ser necesario usar medios selectivos o un **enriquecimiento en frío** (almacenar la muestra en la nevera durante un período prolongado) para detectar listerias en muestras contaminadas con bacterias de crecimiento rápido. La β-hemólisis en medios de agar sangre de carnero puede servir para distinguir *Listeria* de otras bacterias morfológicamente parecidas; sin embargo, la hemólisis es generalmente débil y puede no observarse inicialmente. La motilidad característica de este microorganismo en un medio líquido o en el agar semisólido es útil para la identificación preliminar de las listerias. Todos los bacilos grampositivos que se aíslan en la sangre o en el LCR se deben identificar para distinguir entre *Corynebacterium* (un supuesto contaminante cutáneo) y *Listeria.*

Identificación

Se han usado históricamente pruebas bioquímicas seleccionadas para identificar a *Listeria*. Más recientemente, la desorción/ionización con láser asistida por matriz ha sustituido a las pruebas bioquímicas en muchos laboratorios. Se emplean métodos serológicos y de tipado molecular en las investigaciones epidemiológicas. Se han descrito 13 serotipos; sin embargo, los serotipos 1/2a, 1/2b y 4b son responsables de la mayoría de las infecciones en los neonatos y en los adultos, por lo que el serotipado no suele ser de utilidad en las investigaciones epidemiológicas. La electroforesis en gel de campo pulsado, y más recientemente el análisis de secuencia de la totalidad del genoma, son los métodos moleculares utilizados con mayor frecuencia en las investigaciones epidemiológicas de brotes sospechosos.

Tratamiento, prevención y control

Dado que la mayoría de los antibióticos solo son bacteriostáticos para *L. monocytogenes,* la combinación de **gentamicina con penicilina o ampicilina** es el tratamiento de elección de las infecciones graves. Las listerias son resistentes de forma natural a las cefalosporinas y se han descrito resistencias a los macrólidos, las fluoroquinolonas y las tetraciclinas, que pueden limitar la utilidad de estos compuestos. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol es bactericida para *L. monocytogenes* y se ha empleado con éxito. Otros antibióticos, como el linezolid, la daptomicina y la tigeciclina, han mostrado buena actividad *in vitro,* pero no se han empleado ampliamente en el tratamiento de pacientes.

Debido a que *Listeria* es ubicua y a que la mayoría de las infecciones son esporádicas, la prevención y el control son difíciles. Las personas con riesgo alto de infección deben evitar comer alimentos crudos o parcialmente cocinados de origen animal, quesos no curados y vegetales crudos sin lavar. No se dispone de vacuna y no se ha estudiado la profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo.

Erysipelothrix rhusiopathiae

Fisiología y estructura

E. rhusiopathiae es un bacilo grampositivo, no formador de esporas, de distribución universal en los animales salvajes y domésticos. Los bacilos son delgados (0,2 a 0,5 × 0,8 a 2,5 µm) y, en ocasiones, pleomorfos, con tendencia a formar filamentos de hasta 60 µm de longitud («aspecto de pelo»). Se pueden decolorar fácilmente y aparecer como gramnegativos (fig. 21.2). Estos microorganismos son microaerófilos, por lo que prefieren una atmósfera pobre en oxígeno y complementada con dióxido de carbono (5-10% CO_2). Se observan colonias pequeñas y lisas; después de 2-3 días de incubación se observan colonias de mayor tamaño y rugosas. A menos que haya colonias rugosas, las colonias lisas pueden pasar desapercibidas a no ser que se inspeccionen cuidadosamente las placas de cultivo.

Patogenia

Se sabe poco acerca de los factores específicos de virulencia de *Erysipelothrix*. Se cree que la producción de neuraminidasa es importante para el anclaje y la entrada a las células epiteliales y una cápsula parecida a los polisacáridos protege a la bacteria de la fagocitosis.

Epidemiología

Erysipelothrix es un microorganismo ubicuo de distribución universal. Se puede recuperar de las amígdalas y del tracto digestivo de muchos animales salvajes y domésticos, incluidos mamíferos, aves y peces. La colonización es especialmente intensa en **cerdos** y en **pavos.** El suelo rico en material orgánico y las aguas subterráneas contaminadas con residuos animales pueden facilitar la diseminación horizontal entre animales. Estas bacterias son resistentes a la desecación y pueden sobrevivir en el terreno durante meses o años. Además, *E. rhusiopathiae* es resistente a las elevadas concentraciones de sal y al condimentado y proceso de ahumado. La enfermedad por *Erysipelothrix* en el ser humano es una **zoonosis** (diseminación desde animales al ser humano) y constituye una entidad de tipo profesional. Los carniceros, los manipuladores de carne, los granjeros, los que trabajan con las aves de corral, los manipuladores de pescado y los veterinarios presentan un riesgo alto de adquirir la enfermedad. Las infecciones cutáneas se producen de forma característica con posterioridad a la inoculación subcutánea del microorganismo a través de una abrasión o una herida penetrante que sucede durante la manipulación de los productos o la tierra contaminada. La incidencia de la enfermedad en el ser humano se desconoce debido a que la infección por *Erysipelothrix* no es una enfermedad de declaración obligatoria.

Enfermedades clínicas

La enfermedad animal, sobre todo en cerdos, está bien reconocida, pero la enfermedad humana es menos frecuente (v. tabla 21.2; caso clínico 21.2). Se han descrito las tres formas siguientes de infección del ser humano por *E. rhusiopathiae:* 1) infección cutánea localizada **(erisipeloide)** (no ha de confundirse con las erisipelas estreptocócicas); 2) enfermedad cutánea generalizada, y 3) forma **septicémica.** El erisipeloide es una lesión inflamatoria cutánea que se desarrolla en el lugar del traumatismo tras un período de incubación comprendido entre 2 y 7 días. La lesión, que generalmente se encuentra en los dedos o en las manos, es violácea y tiene un borde elevado. Se extiende lentamente de forma periférica conforme desaparece la decoloración de su zona central. La lesión es dolorosa y pruriginosa, y el paciente experimenta una sensación pulsátil o de quemazón. La supuración es infrecuente, una característica que distingue el erisipeloide de las erisipelas estreptocócicas. Aunque puede remitir de forma espontánea, su resolución se acelera con un tratamiento antibiótico adecuado. La infección cutánea difusa se caracteriza por el desarrollo de lesiones en el área general de la lesión inicial o en otras localizaciones cutáneas. Son comunes los signos sistémicos de fiebre y artralgias, pero los hemocultivos suelen ser negativos.

Caso clínico 21.2 Endocarditis por *Erysipelothrix*

La endocarditis causada por *E. rhusiopathiae* es una enfermedad poco frecuente, pero bien reconocida. El siguiente caso fue publicado por Artz y cols. (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:587-588, 2001) y es típico de esta enfermedad. Un hombre de 46 años, carnicero y con antecedentes de alcoholismo, fue ingresado en el hospital con un exantema eritematoso en la mitad superior del cuerpo y con artralgias en ambos hombros. La anamnesis demostró una historia de 4 semanas de evolución con sudoración nocturna y escalofríos diarios, que el paciente había atribuido al consumo de alcohol. La exploración física mostró hepatoesplenomegalia, se detectó un soplo sistólico a la auscultación y la ecocardiografía demostró una válvula aórtica calcificada con insuficiencia leve sin vegetaciones. Se obtuvieron cinco muestras para hemocultivo y todas fueron positivas para *E. rhusiopathiae* a los 2 días. El paciente fue trasladado a cirugía para sustitución valvular y se identificaron abscesos paravalvulares durante la intervención. Tras la reparación quirúrgica, el paciente recibió clindamicina y penicilina y se recuperó por completo. Este caso ilustra los factores de riesgo (p. ej., carnicero, alcoholismo), la evolución crónica y la utilidad de la cirugía combinada con la antibioterapia eficaz (p. ej., penicilina, clindamicina).

La forma septicémica de las infecciones por *Erysipelothrix* es infrecuente, pero cuando aparece se suele asociar a endocarditis. La endocarditis por *Erysipelothrix* puede tener un inicio agudo, aunque generalmente es subagudo. Es frecuente la afectación de válvulas cardíacas previamente sanas (fundamentalmente la válvula aórtica). Las restantes complicaciones sistémicas (p. ej., formación de abscesos, meningitis, osteomielitis) son relativamente infrecuentes.

Diagnóstico de laboratorio

Los bacilos se localizan solo en el tejido profundo de la lesión. Por eso se deben tomar muestras de biopsia gruesas o aspirados profundos del margen de la lesión. La tinción con Gram de la muestra es típicamente negativa, aunque la presencia de **bacilos grampositivos delgados** asociados con una lesión característica y la historia clínica pueden ser diagnósticas. *E. rhusiopathiae* no es exigente desde el punto de vista nutricional y es capaz de desarrollarse en la mayoría de los medios de laboratorio convencionales incubados en presencia de CO_2 (5 al 10%); sin embargo, el crecimiento es lento y los cultivos se deben incubar 3 días o más antes de considerarlos negativos. La ausencia tanto de motilidad como de producción de catalasa distingue a este microorganismo de *Listeria*. Lleva a cabo una fermentación débil y produce sulfuro de hidrógeno en agar triple azúcar-hierro. La serología no resulta útil para el diagnóstico, dado que la respuesta de anticuerpos es débil en las infecciones humanas.

Tratamiento, prevención y control

Erysipelothrix es sensible a la **penicilina,** la cual constituye el antibiótico de elección tanto para la forma localizada como para la enfermedad sistémica. Las cefalosporinas, los carbapenémicos, las fluoroquinolonas y la clindamicina son también activos *in vitro,* pero el microorganismo presenta una sensibilidad variable a los macrólidos, las sulfamidas y los aminoglucósidos, y es resistente a la vancomicina. En los pacientes alérgicos a la penicilina se puede utilizar el ciprofloxacino o la clindamicina en las infecciones cutáneas localizadas, y se debe considerar el empleo de ceftriaxona o imipenem en las infecciones diseminadas. Las infecciones en personas con un alto riesgo profesional se previenen mediante el uso de guantes y otros protectores adecuados en las zonas de piel expuestas. La vacunación se utiliza para controlar la enfermedad en el cerdo.

Corynebacterium diphtheriae

El género *Corynebacterium* es un conjunto amplio y heterogéneo de casi 150 especies y subespecies que tienen una pared celular con arabinosa, galactosa y ácido *meso*-diaminopimélico (*meso*-DAP) y (en la mayoría de las especies) **ácidos micólicos de cadena corta** (22 a 36 átomos de carbono). Aunque los microorganismos con ácidos micólicos de cadenas media y larga se tiñen con colorantes ácido-alcohol resistentes (v. cap. 22), los microorganismos de este género no son ácido-alcohol resistentes. Las tinciones de Gram de estas bacterias revelan agrupaciones y cadenas cortas de bacilos de formas irregulares (con forma de palo de golf) (fig. 21.3). Las corinebacterias son aerobias o anaerobias facultativas, inmóviles y catalasa-positivas. La mayoría de las especies (pero no todas) fermentan los hidratos de carbono produciendo ácido láctico. Muchas especies crecen bien en los medios de laboratorio habituales; sin embargo, algunas especies forman colonias pequeñas porque necesitan medios complementados con lípidos para un crecimiento correcto (cepas **lipofílicas**).

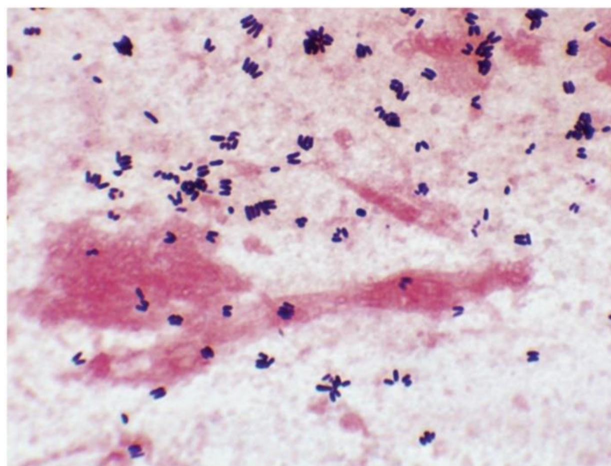


FIG. 21.3 Tinción de Gram de especies de *Corynebacterium* en una muestra de esputo.

Las corinebacterias son ubicuas en las plantas y los animales y normalmente colonizan la piel, las vías respiratorias altas, el aparato digestivo y el tracto urogenital en los seres humanos. Aunque todas las especies pueden funcionar como patógenos oportunistas, relativamente pocas se asocian a enfermedad en el ser humano (v. tabla 21.2). La más famosa es *C. diphtheriae,* que es el microorganismo etiológico de la **difteria.** Se han caracterizado otros géneros de bacterias corineiformes. Tres géneros se asocian a enfermedad en el ser humano (*Arcanobacterium, Rothia* y *Tropheryma*) y se enumeran en la tabla 21.2, pero no se comentarán con más detalle.

Fisiología y estructura

C. diphtheriae es un bacilo pleomórfico que se tiñe irregularmente (0,3 a 0,8 × 1,0 a 8 µm). Después de una noche de incubación se observan colonias grandes de 1-3 mm en un medio de agar sangre. Pueden usarse medios diferenciales más selectivos para recuperar este patógeno de muestras con otros microorganismos presentes, como las muestras faríngeas. Esta especie se subdivide en cuatro biotipos en función de la morfología de la colonia y de las propiedades bioquímicas: *belfanti, gravis, intermedius* y *mitis,* y la mayoría de las enfermedades se deben al **biotipo *mitis*.**

Patogenia e inmunidad

La **toxina diftérica** es el factor de virulencia más importante de *C. diphtheriae*. El gen *tox* que codifica la exotoxina se introduce en las cepas de *C. diphtheriae* mediante un bacteriófago lisogénico, un **β-fago.** Para que el producto génico se segregue se necesitan dos pasos de procesamiento: 1) escisión proteolítica de la secuencia líder desde la proteína Tox durante la secreción a partir de la célula bacteriana, y 2) escisión de la molécula de la toxina en dos polipéptidos (A y B) que permanecen unidos mediante un puente disulfuro. Esta proteína de 58.300 Da es un ejemplo de la **exotoxina A-B.**

Existen tres regiones funcionales en la molécula de la toxina: una **región catalítica** en la subunidad A y una **región de unión al receptor** y una **región de translocación** en la subunidad B. El receptor para la toxina es el **factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina,** que está presente en la superficie de muchas células eucariotas, y en particular de células nerviosas y cardíacas; su presencia explica los síntomas cardíacos y neurológicos observados en los pacientes con difteria grave. Una vez que la toxina se une a la célula huésped, la región de translocación se inserta en la membrana del endosoma, facilitando el movimiento de la región catalítica hacia el citoplasma celular. A continuación, la subunidad A finaliza la síntesis de proteínas de la célula huésped mediante la inactivación del **factor-2 de elongación (EF-2),** que es un factor imprescindible para el movimiento de las cadenas peptídicas nacientes en los ribosomas. Como el recambio de EF-2 es muy lento y aproximadamente solo está presente en la célula una molécula por ribosoma, se ha calculado que una molécula de exotoxina puede inactivar la totalidad del contenido de EF-2 en una célula, finalizando por completo la síntesis proteica de las células huésped. La síntesis de toxinas está regulada por un elemento codificado cromosómicamente, el **represor de la toxina diftérica (DTxR).** Esta proteína, activada en presencia de altas concentraciones de hierro, puede unirse al operador del gen de la toxina y prevenir la producción de toxina.

Epidemiología

La difteria es una enfermedad mundial, más prevalente en áreas urbanas pobres con hacinamiento y cuando el nivel protector de la inmunidad inducida por la vacuna es bajo. El brote más grande en el último tercio del siglo XX ocurrió en la antigua Unión Soviética, donde en 1994 se documentaron casi 48.000 casos con 1.746 fallecimientos. *C. diphtheriae* se mantiene en la población mediante **portadores asintomáticos** en la orofaringe o en la piel de personas inmunes. Las gotitas respiratorias o el contacto cutáneo transmiten la enfermedad de una persona a otra. Los **seres humanos** son el **único reservorio conocido** de este microorganismo.

La difteria se ha convertido en una enfermedad sumamente infrecuente en Estados Unidos gracias a un programa de inmunización activa, como lo demostró el hecho de que en 1921 se diagnosticasen más de 200.000 casos, pero desde 2003 solo se han notificado dos casos. Un análisis de las infecciones por *C. diphtheriae* en Reino Unido entre 1986 y 2008 señaló que el factor de riesgo más importante para la infección era el desplazamiento de individuos no inmunes a países con enfermedad endémica (p. ej., subcontinente de India, África, Sudeste Asiático). La difteria es principalmente una enfermedad pediátrica, pero la incidencia más alta se ha desplazado hacia los grupos de mayor edad en áreas en las que hay programas de inmunización activa para niños. La infección cutánea con *C. diphtheriae* toxigénico (difteria cutánea) también es posible, pero no constituye una enfermedad de declaración obligatoria en Estados Unidos, por lo que se desconoce su incidencia.

Enfermedades clínicas

La presentación clínica de la difteria está determinada por: 1) el foco de infección; 2) el estado de inmunidad del paciente, y 3) la virulencia del microorganismo. La exposición a *C. diphtheriae* puede dar lugar a una colonización asintomática en personas completamente inmunes, a una enfermedad respiratoria leve en pacientes con inmunidad parcial o a una enfermedad fulminante, en ocasiones mortal, en los pacientes no inmunizados. La toxina diftérica se produce en el foco de infección y a continuación se disemina a través de la sangre para producir signos sistémicos de difteria. No es preciso que el microorganismo entre en la sangre para producir enfermedad.

Difteria respiratoria

Los síntomas de difteria que afectan al aparato respiratorio se desarrollan tras un período de incubación de 2-4 días (caso clínico 21.3). Los microorganismos se multiplican localmente en las células epiteliales en la faringe o las superficies adyacentes e inicialmente causan daños localizados como consecuencia de la actividad de la exotoxina. El inicio es brusco, con malestar, dolor de garganta, **faringitis exudativa** y febrícula. El exudado evoluciona a una **seudomembrana** espesa compuesta de bacterias, linfocitos, células plasmáticas, fibrina y células muertas que pueden recubrir las amígdalas, la úvula y el paladar y que puede extenderse hacia la nasofaringe o en sentido descendente hacia la laringe (fig. 21.4). La seudomembrana se adhiere con firmeza al tejido subyacente y es difícil de despegar sin hacer que sangre el tejido (algo peculiar de la difteria). A medida que el paciente se recupera aproximadamente al cabo de 1 semana, la membrana se despega y se expectora. Las complicaciones sistémicas en los pacientes con enfermedad grave afectan principalmente al corazón y al sistema nervioso. En la mayoría de los pacientes con difteria pueden detectarse indicios de **miocarditis,** que se desarrollan típicamente en 1-2 semanas y cuando empiezan a mejorar los síntomas faríngeos. Los síntomas pueden manifestarse de forma aguda o gradual, progresando a una enfermedad grave con insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas y muerte. La **neurotoxicidad** es proporcional a la gravedad de la enfermedad primaria, la cual depende de la inmunidad del paciente. La mayoría de los pacientes con enfermedad primaria grave desarrollan neuropatía, localizada inicialmente en el paladar blando y la faringe, para manifestarse más tarde con parálisis oculomotora y ciliar, con progresión a neuritis periférica.

Caso clínico 21.3 Difteria respiratoria

Lurie y cols. (*JAMA* 291:937-938, 2004) publicaron el caso del último paciente con difteria respiratoria diagnosticado en Estados Unidos. Un hombre de 63 años, no vacunado, desarrolló dolor de garganta durante un viaje de una semana a una zona rural de Haití. Dos días después de volver a su casa en Pensilvania acudió a su hospital local quejándose de dolor de garganta y dificultades para tragar. Fue tratado con antibióticos por vía oral pero volvió 2 días más tarde con escalofríos, sudoración, dificultades de deglución y de respiración, náuseas y vómitos. A la exploración destacaba una disminución del murmullo vesicular en el pulmón izquierdo y las radiografías confirmaron la presencia de infiltrados pulmonares con hipertrofia de la epiglotis. La laringoscopia puso de manifiesto la presencia de exudados amarillentos en las amígdalas, la faringe posterior y el paladar blando. Fue ingresado en la UCI y se instauró tratamiento con azitromicina, ceftriaxona, nafcilina y corticoides, pero en los 4 días posteriores desarrolló hipotensión y febrícula. Los cultivos fueron negativos para *Corynebacterium diphtheriae*. Al octavo día de enfermedad, la radiografía de tórax revelaba infiltrados en ambas bases pulmonares y un exudado blanquecino compatible con seudomembrana por *C. diphtheriae* sobre las estructuras supraglóticas. Los cultivos en dicho momento siguieron siendo negativos para esta bacteria, pero las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para el gen de la exotoxina fueron positivas. A pesar del tratamiento intensivo, el estado del paciente siguió deteriorándose y al 17.° día de ingreso desarrolló complicaciones cardíacas que condujeron a su fallecimiento. Este paciente ilustra: 1) el factor de riesgo que supone el viaje de un paciente no vacunado a una zona endémica; 2) la presentación clásica de la difteria respiratoria grave; 3) los retrasos asociados al diagnóstico de una enfermedad infrecuente, y 4) las dificultades a las que se enfrentarían la mayoría de los laboratorios actualmente para aislar el microorganismo en el cultivo.



FIG. 21.4 Faringe de una mujer de 39 años con difteria confirmada bacteriológicamente. La fotografía se tomó 4 días después del inicio de un cuadro de fiebre, malestar y dolor de garganta. La hemorragia secundaria a la extirpación de la membrana con la torunda aparece como una zona oscura en la parte izquierda. (De Mandell, G., Bennett, J., Dolin, R., 2015. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, eighth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Difteria cutánea

La difteria cutánea se adquiere a través del contacto cutáneo con otras personas infectadas. El microorganismo coloniza la piel y consigue entrar en el tejido subcutáneo a través de grietas en la piel. En primer lugar, se desarrolla una pápula que evoluciona a una **úlcera crónica que no cicatriza,** recubierta a veces de una membrana grisácea. En la herida también suele haber a menudo *Staphylococcus aureus* y *S. pyogenes*.

Diagnóstico de laboratorio

El tratamiento inicial de un paciente con difteria se instaura en función del diagnóstico clínico, no de los resultados del laboratorio, ya que los resultados definitivos tardan aproximadamente una semana.

Microscopia

Los resultados del examen microscópico del material clínico son poco fiables. Se han descrito gránulos metacromáticos en bacterias teñidas con azul de metileno, pero esta apariencia no es específica de *C. diphtheriae*.

Cultivo

Las muestras para la recuperación de *C. diphtheriae* deben recolectarse de la nasofaringe y de la garganta y deben inocularse en una placa de agar sangre enriquecida no selectiva y en un medio selectivo (p. ej., agar sangre con cisteína-telurita [CTBA], medio de Tinsdale, agar colistina-nalidíxico [CNA]). La telurita inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias y de los bacilos gramnegativos de las vías respiratorias altas y se reduce por *C. diphtheriae*, produciendo un color grisáceo a negruzco característico en el agar. La degradación de la cisteína por la actividad cisteinasa de *C. diphtheriae* produce un halo marrón alrededor de las colonias. El CTBA tiene una vida útil larga (lo cual resulta práctico para los cultivos que se realizan con poca frecuencia), pero inhibe algunas cepas de *C. diphtheriae*. El medio de Tinsdale es el mejor para recuperar *C. diphtheriae* en muestras clínicas, pero su vida útil es breve y necesita que se le añada suero de caballo. Como las infecciones causadas por *C. diphtheriae* son infrecuentes o se sospechan en áreas no endémicas, los medios de CTBA y de Tinsdale no suelen estar disponibles en la mayoría de los laboratorios. El CNA suele usarse para la recuperación selectiva de bacterias grampositivas; por tanto, constituye un medio alternativo práctico. Con independencia del medio utilizado, deben identificarse mediante pruebas bioquímicas todas las cepas que simulen un *C. diphtheriae*, además de confirmar la presencia de exotoxina diftérica, ya que hay cepas no toxigénicas.

Identificación

La supuesta identificación de *C. diphtheriae* puede basarse en la presencia de cistinasa y en la ausencia de pirazinamidasa (dos reacciones enzimáticas que pueden determinarse rápidamente). Para la identificación de especies se necesitan pruebas bioquímicas más extensas o secuenciación de ácidos nucleicos de genes específicos de especies.

Pruebas de toxigenicidad

Todas las cepas de *C. diphtheriae* deben someterse a pruebas para la producción de exotoxinas. La prueba de referencia para la detección de toxina diftérica es un análisis de inmunodifusión *in vitro* **(prueba de Elek).** Una prueba alternativa consiste en la detección del gen de la exotoxina usando el **método de amplificación de ácidos nucleicos basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).** Este método puede detectar el gen *tox* en cepas clínicas y directamente en muestras clínicas (p. ej., frotis de una membrana diftérica o material de biopsia). Aunque esta prueba es rápida y específica, las cepas en las que no se expresa el gen *tox* (presumiblemente porque se expresa el **DTxR**) pueden dar una señal positiva. Las cepas de *C. diphtheriae* no toxigénicas no producen la difteria clásica; sin embargo, no deberían ignorarse, ya que estas cepas se han asociado a otras enfermedades significativas, como sepsis, endocarditis, artritis séptica, osteomielitis y formación de abscesos.

Tratamiento, prevención y control

El aspecto más importante del tratamiento de la difteria es la administración precoz de **antitoxina diftérica** para neutralizar específicamente la exotoxina antes de que se una a la célula huésped. Una vez que la célula interioriza la toxina, la muerte celular es inevitable. Desafortunadamente, ante la posibilidad de que no se sospeche inicialmente la difteria, la enfermedad puede progresar notablemente antes de que se administre la antitoxina. El tratamiento antibiótico con **penicilina o eritromicina** también se utiliza para eliminar a *C. diphtheriae* y concluir la producción de toxina. Es importante el reposo en cama, el aislamiento para prevenir la propagación secundaria y mantener permeables las vías respiratorias en los pacientes con difteria respiratoria. Una vez recuperado, el paciente puede recibir **inmunización con toxoide,** ya que la mayoría no desarrolla anticuerpos protectores tras una infección natural.

La difteria sintomática puede prevenirse mediante la inmunización activa con toxoide diftérico. El toxoide atóxico inmunógeno se prepara mediante el tratamiento con formalina de la toxina. Inicialmente, a los niños se les administran cinco inyecciones de este preparado con los antígenos de la tos ferina y el tétanos **(vacuna TDT)** a los 2, 4, 6, 15 a 18 meses y a los 4-6 años. Tras ese tiempo, se recomiendan dosis de recuerdo con toxoide diftérico combinado con toxoide tetánico cada 10 años. La eficacia de la vacunación está bien documentada, y la enfermedad se limita a los individuos no inmunizados o inmunizados parcialmente.

Las personas en contacto íntimo con los pacientes con difteria documentada están expuestas al riesgo de adquirir la enfermedad. Deben recogerse muestras nasofaríngeas para cultivo de todos los contactos íntimos e instaurar la profilaxis antimicrobiana con eritromicina o penicilina lo antes posible. Cualquier contacto que no haya completado la serie vacunal de la difteria o que no haya recibido la dosis de recuerdo en los 5 años previos debe recibir una dosis de recuerdo de toxoide. Las personas expuestas a difteria cutánea deben tratarse de la misma forma, ya que son más contagiosas que los pacientes con difteria respiratoria. Cuando la infección respiratoria o cutánea se debe a una cepa no toxigénica, es innecesario instaurar la profilaxis a los contactos.

Bibliografía

Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:16–23.

Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Eng J Med*. 2007;356:55–66.

Freitag N, Port G, Miner M. *Listeria monocytogenes*—from saprophyte to intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:623–628.

Funke G, von Graevenitz A, Clarridge 3rd JE, et al. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:125–159.

Gorby GL, Peacock Jr JE. *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis: microbiologic, epidemiologic, and clinical features of an occupational disease. *Rev Infect Dis*. 1988;10:317–325.

Gray MJ, Freitag NE, Boor KJ. How the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* mediates the switch from environmental Dr. *Jekyll to pathogenic Mr. Hyde. Infect Immun*. 2006;74:2505–2512.

McCollum JT, Cronquist AB, Silk BJ, et al. Multistate outbreak of listeriosis associated with cantaloupe. *N Eng J Med*. 2013;369:944–953.
Pamer EG. Immune responses to *Listeria monocytogenes*. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:812–823.
Popovic T, Kombarova SY, Reeves MW, et al. Molecular epidemiology of diphtheria in Russia, 1985-1994. *J Infect Dis*. 1996;174:1064–1072.
Wagner KS, White JM, Crowcroft NS, et al. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of Corynebacterium ulcerans. *Epidemiol Infect*. 2010;138:1519–1530.
Wang Q, Chang BJ, Riley TV. Erysipelothrix rhusiopathiae. *Vet Microbiol*. 2010;140:405–417.
Wing E, Gregory S. *Listeria monocytogenes:* clinical and experimental update. *J Infect Dis*. 2002;185(Suppl. 1):S18–S24.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 35 años fue hospitalizado debido a cefaleas, fiebre y confusión. Había recibido un trasplante renal 7 meses antes, y después se le habían administrado fármacos inmunodepresores con el propósito de evitar el rechazo del órgano. Se tomó una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), con un recuento de 36 células/mm^3 con un 96% de leucocitos polimorfonucleares, concentración de glucosa de 40 mg/dl y concentración de proteínas de 172 mg/dl. La tinción de Gram del LCR fue negativa para microorganismos, pero crecieron cocobacilos grampositivos en los hemocultivos y en los cultivos del LCR.

1. ¿Cuál es la causa más probable de la meningitis de este paciente?
2. ¿Cuáles son las posibles fuentes de este microorganismo?
3. ¿Qué factores de virulencia se asocian a este microorganismo?
4. ¿Cómo se trataría esta enfermedad? ¿Qué antibióticos son eficaces *in vitro*? ¿Qué antibióticos son ineficaces?

22: *Mycobacterium* y bacterias ácido-alcohol resistentes relacionadas

Un receptor de trasplante renal de 47 años que había estado recibiendo tratamiento con prednisona y azatioprina durante 2 años fue ingresado en un centro médico universitario. Dos semanas antes había observado la aparición de tos seca y persistente. Cinco días antes del ingreso, la tos se volvió productiva y comenzó a sentir dolor pleurítico. El día del ingreso, el paciente mostraba una disnea leve y en la radiografía se apreciaba un infiltrado parcheado en el lóbulo superior derecho. Inicialmente se enviaron muestras de esputo para su cultivo bacteriano, y la tinción ácido-alcohol resistente modificada fue positiva.

1. ¿Qué géneros de bacterias se teñirán con una tinción ácido-alcohol resistente modificada?
2. Si este paciente no tiene antecedentes de haber viajado fuera de Estados Unidos, ¿cuál sería la causa más probable de la afección respiratoria?
3. ¿Cuáles son las enfermedades más comunes causadas por los géneros de bacterias ácido-alcohol resistentes?
4. ¿Qué propiedades morfológicas características y qué propiedades de crecimiento facilitarán la distinción de las bacterias ácido-alcohol resistentes más frecuentes?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Mycobacterium tuberculosis

Palabras clave

Ácido-alcohol resistente, derivado proteico purificado (PPD), intracelular, pared celular rica en lípidos, resistencia farmacológica.

Biología y virulencia

- Bacilos aerobios, grampositivos débiles y fuertemente ácido-alcohol resistentes.
- Pared celular rica en lípidos, lo que hace al microorganismo resistente a las tinciones tradicionales, desinfectantes, detergentes, antibióticos antibacterianos frecuentes y a la respuesta inmune del huésped.
- Capacidad de crecimiento intracelular en los macrófagos alveolares.
- La enfermedad depende fundamentalmente de la respuesta del huésped a la infección.

Epidemiología

- Universal; un 25% de la población mundial está infectada por este microorganismo.
- Hay 10,4 millones de casos nuevos cada año y 1,6 millones de muertes.
- La enfermedad es más frecuente en India, Pakistán, África subsahariana, Sudáfrica, China y Europa del Este.
- Hubo 9.272 nuevos casos en Estados Unidos en 2016.
- Las poblaciones con mayor riesgo de padecer la enfermedad son personas nacidas en el extranjero o los viajeros a países endémicos, los pacientes inmunodeprimidos (fundamentalmente los infectados por el VIH), los alcohólicos y los adictos a drogas, las personas sin techo y aquellos que están expuestos a otros individuos infectados.
- El ser humano es el único reservorio natural.
- La transmisión de una persona a otra se produce a través de aerosoles infectados.

Enfermedades

- La infección primaria es pulmonar.
- La diseminación a cualquier foco corporal ocurre sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

Diagnóstico

- La prueba cutánea de tuberculina y las pruebas de liberación de IFN-γ son indicadores sensibles de la exposición al microorganismo.
- La microscopia y el cultivo son sensibles y específicos.
- Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son importantes en caso de que no puedan realizarse cultivos o cuando la microscopia sea imprecisa para la detección de *M. tuberculosis* en muestras clínicas.
- La identificación se basa con mayor frecuencia en la utilización de sondas moleculares específicas de especie, secuenciación y espectrometría de masas.

Tratamiento, prevención y control

- Se necesitan pautas con múltiples fármacos y cursos de tratamiento prolongados para prevenir la aparición de cepas resistentes a fármacos.
- Isoniazida (INH), etambutol, pirazinamida y rifampicina durante 2 meses, seguidos de 4 a 6 meses de INH y rifampicina u otras combinaciones alternativas de antimicrobianos.
- La profilaxis de la exposición a la tuberculosis puede incluir INH durante 6-9 meses o rifampicina a diario durante 4 meses; la pirazinamida y el etambutol o el levofloxacino se utilizan durante 6-12 meses después de estar expuesto a *M. tuberculosis* multirresistente.
- Inmunoprofilaxis con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en los países endémicos.
- El control de la enfermedad se hace con vigilancia activa, medidas profilácticas y terapéuticas y un control exhaustivo de cada caso.

Mycobacterium leprae

Palabras clave

Ácido-alcohol resistente, lepra, no cultivable, prueba cutánea.

Biología y virulencia

- Bacilos débilmente grampositivos y fuertemente ácido-alcohol resistentes.
- Pared celular rica en lípidos.
- No se puede cultivar en medios artificiales.
- Enfermedad principalmente por la respuesta del huésped ante la infección.

Epidemiología

- 200.000 nuevos casos notificados en el año 2016, la mayoría en India, Brasil e Indonesia.
- 178 casos nuevos publicados en Estados Unidos en 2015.
- La forma lepromatosa de la enfermedad, pero no la tuberculoide, es muy infecciosa.
- La transmisión ocurre de una persona a otra mediante exposición prolongada a secreciones respiratorias de una persona infectada no tratada.

Enfermedades

- Formas tuberculoide (paucibacilar) y lepromatosa (multibacilar) de la lepra.

Diagnóstico

- La microscopia es sensible en la lepra lepromatosa, pero no en la forma tuberculoide.
- Se necesitan pruebas cutáneas para confirmar la lepra tuberculoide.
- El cultivo carece de utilidad.

Tratamiento, prevención y control

- La forma tuberculoide se trata con rifampicina y dapsona durante 6 meses; a esta pauta se añade clofazimina para el tratamiento de la forma lepromatosa durante al menos 12 meses.
- La enfermedad se controla con el diagnóstico y el tratamiento precoz de las personas infectadas.

Complejo Mycobacterium avium

Palabras clave

Ácido-alcohol resistente, infecciones pulmonares, sida, profilaxis.

Biología y virulencia

- Bacilos débilmente grampositivos y fuertemente ácido-alcohol resistentes.
- Pared celular rica en lípidos.
- Enfermedad principalmente por la respuesta del huésped a la infección.

Epidemiología

- Distribución universal, pero la enfermedad se ve con más frecuencia en los países donde la tuberculosis es menos frecuente.
- Se adquiere fundamentalmente a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados; se cree que la inhalación de aerosoles infectados desempeña un papel menor en la transmisión.
- Los pacientes con más riesgo de padecer la enfermedad son aquellos que están inmunodeprimidos (especialmente los pacientes con sida) y los que tienen enfermedades pulmonares de larga evolución.

Enfermedades

- La enfermedad incluye la colonización asintomática, la enfermedad pulmonar crónica localizada, el nódulo solitario o la enfermedad diseminada, sobre todo en pacientes con sida.

Diagnóstico

- La microscopia y el cultivo son sensibles y específicos.

Tratamiento, prevención y control

- Las infecciones se tratan durante períodos prolongados con claritromicina o azitromicina combinadas con etambutol y rifabutina.
- La profilaxis en los pacientes con sida que tienen un recuento bajo de CD4 consiste en claritromicina, azitromicina o rifabutina; este tratamiento ha disminuido mucho la incidencia de la enfermedad.

El género *Mycobacterium* comentado en este capítulo está formado por bacilos grampositivos, aerobios, inmóviles y no esporulados, **ácido-alcohol resistentes** (es decir, resisten a la decoloración con soluciones ácidas débiles a fuertes) gracias a la presencia de cadenas de ácidos micólicos intermedias o largas en su pared celular. Esta propiedad de tinción es importante, ya que solamente cinco géneros de bacterias ácido-alcohol resistentes tienen importancia médica (tabla 22.1). Todos los microorganismos ácido-alcohol resistentes son bacterias con un crecimiento relativamente lento, y necesitan un período de incubación de 2-7 días *(Nocardia, Rhodococcus, Gordonia* y *Tsukamurella)* hasta 1 mes o más *(Mycobacteria)*. En la actualidad, se han identificado más de 450 especies y subespecies de bacterias ácido-alcohol resistentes; sin embargo, la cifra de especies asociadas normalmente a enfermedad en el ser humano es relativamente limitada (tabla 22.2). El espectro de infecciones asociadas a los géneros ácido-alcohol resistentes es extenso y abarca desde una colonización insignificante hasta infecciones cutáneas, enfermedad pulmonar, infecciones sistémicas e infecciones oportunistas. *Mycobacteria* y *Nocardia* serán los ejes de este capítulo porque son las bacterias ácido-alcohol resistentes que con mayor frecuencia son responsables de enfermedad en el ser humano.

Tabla 22.1

Bacterias ácido-alcohol resistentes relevantes

Microorganismo	Origen histórico
Mycobacterium	*myces,* hongo; *bakterium,* pequeña barra (bacilo semejante a un hongo)
M. abscessus	*abscessus,* relativo a los abscesos (origina la formación de abscesos)
M. avium	*avis,* relativo a las aves (provoca una enfermedad tuberculoide en las aves)
M. chelonae	*chelone,* tortuga (fuente inicial)
M. fortuitum	*fortuitum,* fortuito, accidental (en referencia a su papel como patógeno oportunista)
M. haemophilum	*haema,* sangre; *philos,* amante (amante de la sangre; en referencia a la necesidad de sangre o hemina para su desarrollo *in vitro*)
M. intracellulare	*intra,* interior; *cella,* pequeña habitación (en el interior de las células; en referencia a la localización intracelular de esta micobacteria)
M. kansasii	*kansasii,* oriundo de Kansas (donde se aisló por primera vez el microorganismo)
M. leprae	*lepra,* relativo a la lepra (causante de lepra)
M. marinum	*marinum,* relativo al mar (bacteria asociada a agua dulce y agua salada contaminadas)
M. tuberculosis	*tuberculum,* pequeña tumefacción o tubérculo; *osis,* caracterizado por (caracterizado por tubérculos; en referencia a la formación de tubérculos en los pulmones de los pacientes infectados)
Nocardia	En honor al veterinario francés Edmond Nocard
Rhodococcus	*rhodo,* rosa o de color rojo; *coccus,* baya (cocos de color rojizo)
Gordonia	En honor a la microbióloga norteamericana Ruth Gordon
Tsukamurella	En honor al microbiólogo japonés Michio Tsukamura, el primero en aislar la cepa original de este género

Tabla 22.2

Clasificación de bacterias ácido-alcohol resistentes seleccionadas patógenas para el ser humano

Microorganismo	Patogenicidad	Frecuencia en Estados Unidos
COMPLEJO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*		
M. tuberculosis	Patógeno estricto	Frecuente
M. leprae	Patógeno estricto	Infrecuente
M. africanum	Patógeno estricto	Rara
M. bovis	Patógeno estricto	Rara
M. bovis (cepa del bacilo de Calmette-Guérin)	Patógeno ocasional	Rara
MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO LENTO		
Complejo *M. avium*	Generalmente patógeno	Frecuente
M. kansasii	Generalmente patógeno	Frecuente
M. marinum	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. simiae	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. szulgai	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. genavense	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. haemophilum	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. malmoense	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. ulcerans	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. scrofulaceum	Patógeno ocasional	Infrecuente
M. xenopi	Patógeno ocasional	Infrecuente

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO		
M. abscessus	Patógeno ocasional	Frecuente
M. chelonae	Patógeno ocasional	Frecuente
M. fortuitum	Patógeno ocasional	Frecuente
M. mucogenicum	Patógeno ocasional	Frecuente

NOCARDIA		
N. cyriacigeorgica	Normalmente patógeno	Frecuente
N. farcinica	Normalmente patógeno	Frecuente
N. abscessus	Normalmente patógeno	Infrecuente
N. beijingensis	Normalmente patógeno	Infrecuente
N. brasiliensis	Normalmente patógeno	Infrecuente
N. nova	Normalmente patógeno	Infrecuente
N. otitidiscaviarum	Normalmente patógeno	Infrecuente
Especies de *Nocardia*	Patógeno ocasional	Rara
Rhodococcus equi	Normalmente patógeno	Frecuente
Especies de *Gordonia*	Patógeno ocasional	Rara
Especies de *Tsukamurella*	Patógeno ocasional	Rara

Fisiología y estructura de las micobacterias

Las bacterias se incluyen en el género *Mycobacterium* en función de: 1) su capacidad de ácido-alcohol resistencia; 2) la presencia de **ácidos micólicos** con 70 a 90 átomos de carbono, y 3) un elevado contenido (61-71%) de guanina + citosina (G + C) en su ácido desoxirribonucleico. Las micobacterias poseen una **pared celular** compleja y **rica en lípidos** responsable de muchas de las propiedades características de las bacterias (p. ej., su ácido-alcohol resistencia, crecimiento lento, resistencia a detergentes, resistencia a los antibióticos antibacterianos frecuentes y la respuesta inmunitaria del huésped; antigenicidad). Las proteínas asociadas a la pared celular constituyen antígenos importantes a nivel biológico, ya que estimulan la respuesta inmunitaria celular del paciente. Se usan preparaciones parcialmente purificadas de estos derivados proteicos **(derivados proteicos purificados o PPD)** como pruebas diagnósticas específicas de reactividad cutánea para determinar la exposición a *Mycobacterium tuberculosis*.

Las características de crecimiento y morfológicas de las colonias se utilizan en la clasificación preliminar de las micobacterias. *M. tuberculosis* y otras especies estrechamente relacionadas (conocidas como complejo *M. tuberculosis*) son bacterias de crecimiento lento. Las colonias de estas bacterias no están pigmentadas o tienen un color beis (fig. 22.1). Las otras micobacterias, que actualmente se denominan «micobacterias no tuberculosas» o MNT, fueron clasificadas inicialmente por Runyon en función de la velocidad de crecimiento (v. tabla 22.2) y la pigmentación. Las micobacterias pigmentadas producen **carotenoides intensamente amarillos** que se pueden estimular por la exposición a la luz (organismos fotocromógenos; fig. 22.2) o producirse en ausencia de luz (organismos escotocromógenos). La **clasificación de Runyon** de las MNT está formada por cuatro grupos: fotocromógenos de crecimiento lento (p. ej., *M. kansasii, M. marinum*); escotocromógenos de crecimiento lento (p. ej., *M. gordonae,* que es un microorganismo no patógeno que se aísla con frecuencia); micobacterias no pigmentadas de crecimiento lento (p. ej., *M. avium, M. intracellulare*) y micobacterias de crecimiento rápido (p. ej., *M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus, M. mucogenicum*). Los métodos que se emplean en la actualidad para la detección e identificación rápida de las micobacterias han reducido la importancia de este esquema. A pesar de ello, un *Mycobacterium* pigmentado o de crecimiento rápido no se debería confundir nunca con *M. tuberculosis*.

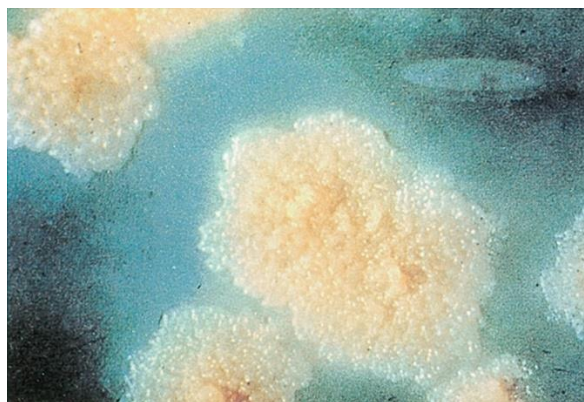


FIG. 22.1 Colonias de *Mycobacterium tuberculosis* en agar de Löwenstein-Jensen después de 8 semanas de incubación. (De Baron, E.J., Peterson, L.R., Finegold, S.M., 1994. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology,* ninth ed. Mosby, St. Louis, MO.)

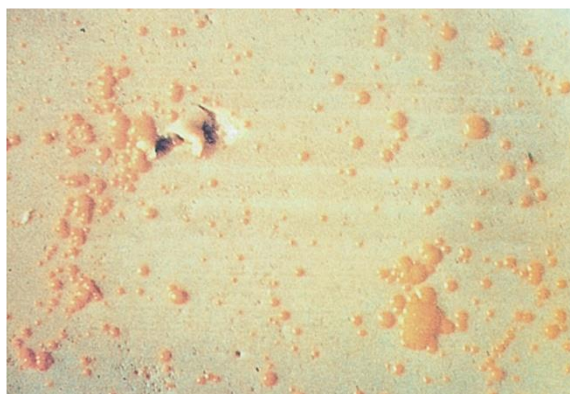


FIG. 22.2 Colonias de *Mycobacterium kansasii* en agar de Middlebrook; el pigmento se desarrolla después de una breve exposición a la luz.

Mycobacterium tuberculosis

Patogenia e inmunidad

M. tuberculosis es un patógeno intracelular capaz de producir infecciones de por vida. El mantenimiento de la infección persistente sin progresión de la enfermedad supone un delicado equilibrio entre el crecimiento de la bacteria y la regulación inmunológica. En el momento de exposición, *M. tuberculosis* ingresa en las vías respiratorias y las partículas infecciosas alcanzan los alvéolos, donde son digeridas por los macrófagos alveolares. A diferencia de la mayoría de las bacterias fagocitadas, *M. tuberculosis* **impide la fusión del fagosoma con los lisosomas** (al inhibir la molécula de unión específica, el autoantígeno endosómico temprano 1). El fagosoma es capaz de fusionarse a otras vesículas intracelulares para facilitar el acceso del patógeno a nutrientes y su proceso de replicación intracelular. Las bacterias fagocitadas también pueden eludir la destrucción mediada por los macrófagos con la formación de intermediarios reactivos del nitrógeno creados entre el óxido nítrico y los aniones superóxido al catabolizar catalíticamente los oxidantes generados. En este estado, por tanto, las bacterias pueden eludir al sistema inmunitario y replicarse. Sin embargo, en respuesta a la infección por *M. tuberculosis,* los macrófagos secretan **interleucina 12** y **factor de necrosis tumoral α (TNF-α).** Estas citocinas aumentan la inflamación localizada al reclutar linfocitos T y células citolíticas espontáneas (NK) hacia las zonas de los macrófagos infectados, incluida la diferenciación de los linfocitos T en **linfocitos TH1 (linfocitos T cooperadores)** con la consiguiente secreción de **interferón γ (IFN-γ).** Cuando existe IFN-γ, los macrófagos infectados se activan, lo que aumenta la fusión entre los fagosomas y los lisosomas y la destrucción intracelular. El TNF-α estimula la producción de óxido nítrico y los intermediarios reactivos del nitrógeno relacionados, lo que potencia la destrucción intracelular. Los pacientes con una producción disminuida de IFN-γ o TNF-α o que sufren defectos en los receptores para estas citocinas tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones graves por micobacterias.

La eficacia de la eliminación bacteriana depende en parte del tamaño del foco de infección. Los macrófagos alveolares, las células epitelioides y las **células gigantes de Langhans** (células epitelioides fusionadas) con las micobacterias intracelulares forman el núcleo central de una masa necrótica que se rodea de una pared densa de macrófagos y de linfocitos T CD4, CD8 y NK. Esta estructura, que se llama **granuloma,** impide la diseminación posterior de las bacterias. Si en el momento en que los macrófagos son estimulados hay una pequeña carga antigénica, el granuloma es pequeño y las bacterias son destruidas con mínimo daño tisular; sin embargo, si hay muchas bacterias, los grandes granulomas necróticos o caseosos se vuelven encapsulados con fibrina que de modo eficaz protegen las bacterias de la destrucción por los macrófagos. Las bacterias pueden permanecer latentes en esta fase o se pueden reactivar algunos años más tarde, cuando disminuye la respuesta inmunitaria del paciente como consecuencia de la edad o por una enfermedad o un tratamiento inmunodepresor. Este es el motivo de que la enfermedad pueda no desarrollarse hasta etapas tardías de la vida en pacientes expuestos a *M. tuberculosis*.

Epidemiología

Aunque la tuberculosis se puede producir en primates y en animales de laboratorio como las cobayas, **el ser humano constituye el único reservorio natural.** La enfermedad se transmite por contacto estrecho de una persona con otra mediante la inhalación de aerosoles infecciosos. Las partículas grandes quedan atrapadas en las superficies mucosas y son eliminadas por la acción de los cilios del árbol respiratorio. Sin embargo, las partículas pequeñas que contienen de uno a tres bacilos tuberculosos pueden llegar hasta los alvéolos y comenzar una infección.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que un 25% de la población mundial presenta una infección por *M. tuberculosis* y 460.000 personas han desarrollado una enfermedad con cepas multirresistentes. En 2016 hubo 10,4 millones de casos nuevos de tuberculosis y 1,6 millones de fallecidos. A pesar del esfuerzo coordinado para eliminar la tuberculosis, es la principal causa de muerte en el mundo. Las regiones con la incidencia de enfermedad más elevada son India, Pakistán, África subsahariana, Sudáfrica, Europa del Este y China. En Estados Unidos, la incidencia de tuberculosis ha disminuido de forma progresiva desde 1992 (fig. 22.3). En 2016 se comunicó un total de 9.272 casos (2,9 casos por cada 100.000 habitantes) y casi el 70% de las infecciones afectaron a personas extranjeras. Otros grupos de población con riesgo elevado de enfermedad por *M. tuberculosis* son las personas sin techo, los alcohólicos, los drogadictos, los reclusos y los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Puesto que es difícil erradicar la enfermedad en estos pacientes, la diseminación de la infección a otros grupos de población, como los profesionales sanitarios, constituye un importante problema de salud. Esta circunstancia es especialmente cierta en los casos de *M. tuberculosis* multirresistente, ya que los pacientes que reciben un tratamiento inadecuado pueden constituir un foco de infección durante períodos de tiempo prolongados.

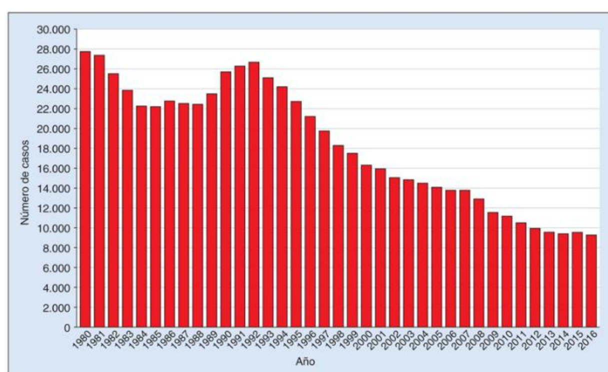


FIG. 22.3 Incidencia de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en Estados Unidos, 1980-2016.

Enfermedades clínicas

Aunque la tuberculosis puede afectar a cualquier órgano, la mayoría de las infecciones en pacientes inmunocompetentes están restringidas a los pulmones. El foco pulmonar inicial se encuentra en los campos pulmonares medios o inferiores, donde los bacilos tuberculosos se pueden multiplicar libremente. Se activa la inmunidad celular del huésped, y cesa la replicación de las micobacterias en la mayoría de los pacientes entre 3 y 6 semanas después de la exposición al microorganismo. Alrededor del 5% de los pacientes expuestos a *M. tuberculosis* evoluciona hasta desarrollar una enfermedad activa a lo largo de los 2 años siguientes, y otro 5% desarrolla la enfermedad en una fase posterior.

La probabilidad de que la infección progrese a una enfermedad activa depende tanto de la dosis infecciosa como del estado inmunológico del paciente. Por ejemplo, alrededor del 10% de los pacientes infectados por VIH y bajo recuento de linfocitos T CD4 desarrolla enfermedad activa, normalmente antes del inicio de otras infecciones oportunistas, se disemina con una frecuencia dos veces mayor a localizaciones extrapulmonares y puede conducir rápidamente a la muerte (caso clínico 22.1). De hecho, la tuberculosis es la principal causa de muerte en los pacientes infectados por el VIH. Dado que estos individuos tienen comprometida su inmunidad, normalmente presentan una enfermedad subclínica, asintomática, con radiografías de tórax negativas a pesar de la amplia diseminación de la bacteria.

Caso clínico 22.1 *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos

El riesgo de tuberculosis activa está aumentado de forma significativa en los individuos infectados por VIH. Por desgracia, este problema se complica por la aparición de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos en esta población. Este hecho se demostró en una publicación de Gandhi y cols. (*Lancet* 368:1575-1580, 2006), que estimó la prevalencia de tuberculosis en Sudáfrica entre enero de 2005 y marzo de 2006. Estos autores identificaron 475 pacientes con tuberculosis confirmada mediante cultivo, de los que un 39% sufría infección por cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR TB) y un 6% tenía cepas extremadamente resistentes (XDR TB). Todos los pacientes con XDR TB tenían una coinfección por VIH, y un 98% de estos pacientes falleció. La prevalencia elevada de MDR TB y la evolución de la XDR TB representan un riesgo grave para los programas de tratamiento de la tuberculosis y ponen de manifiesto la importancia de las pruebas de diagnóstico rápido.

Los signos y síntomas clínicos de la tuberculosis son el reflejo de la localización de la infección y la enfermedad primaria normalmente se restringe a las vías respiratorias inferiores. La enfermedad tiene un comienzo insidioso. Los pacientes suelen tener síntomas inespecíficos como malestar general, adelgazamiento, tos y sudoración nocturna. El esputo puede ser escaso o hemoptísico y purulento. La producción de esputos hemoptísicos se asocia a la destrucción tisular **(enfermedad cavitada).** El diagnóstico clínico se apoya en: 1) los indicios radiológicos de enfermedad pulmonar (fig. 22.4); 2) los resultados positivos en la prueba de reactividad cutánea, y 3) la detección en el laboratorio de micobacterias al microscopio o en cultivo. En los pacientes con enfermedad activa, como neumonitis o formación de abscesos y cavitación, suelen estar afectados los dos lóbulos superiores o tan solo uno de ellos.

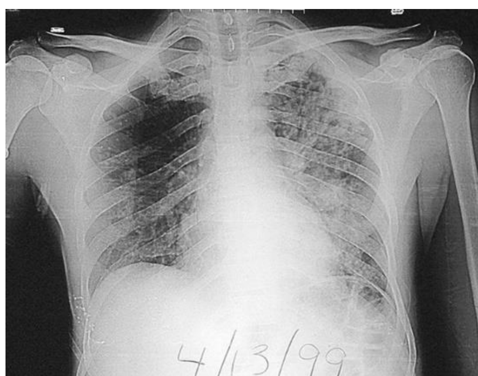


FIG. 22.4 Tuberculosis pulmonar.

La tuberculosis extrapulmonar puede ser el resultado de la diseminación hematógena de los bacilos durante la fase inicial de multiplicación. Puede no haber indicios de enfermedad pulmonar en pacientes con **tuberculosis diseminada.**

Diagnóstico de laboratorio

Diagnóstico inmunológico

La prueba empleada normalmente para evaluar la respuesta del paciente a la exposición a *M. tuberculosis* es la **prueba cutánea de la tuberculina** (cuadro 22.1). La reactividad a la inyección intradérmica de antígenos micobacterianos (PPD) puede diferenciar a las personas infectadas de las no infectadas y se suele encontrar una reacción positiva en la PPD a las 3-4 semanas de la exposición a *M. tuberculosis*. El único indicio de infección por micobacterias en muchos pacientes es una reacción cutánea positiva que dura toda la vida, junto con los indicios radiológicos de la calcificación de focos que inicialmente fueron activos en el pulmón o en otros órganos. En esta prueba se inocula una cantidad determinada del antígeno (5 unidades tuberculina de PPD) en la capa intradérmica de la piel del paciente. Se mide la reactividad de la prueba cutánea (definida por el diámetro de la zona de induración) a las 48 horas. Los pacientes infectados por *M. tuberculosis* pueden no mostrar respuesta a la prueba cutánea con tuberculina si son anérgicos (arreactivos frente a los antígenos, algo que se cumple especialmente en los pacientes con infección por VIH); por tanto, siempre se deben emplear antígenos controles al realizar la prueba de tuberculina. Además, los pacientes procedentes de países en los que se suele realizar la vacunación con *M. bovis* atenuado **(bacilo de Calmette-Guérin [BCG])** de forma generalizada tendrán resultados positivos de la prueba cutánea, de manera que no resulta de utilidad.

Cuadro 22.1 Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades por micobacterias

Diagnóstico inmunológico

Prueba cutánea de la tuberculina
Pruebas de liberación de IFN-γ

Microscopia

Tinción de Ziehl-Neelsen (ácido-alcohol resistencia calentando)
Tinción de Kinyoun (ácido-alcohol resistencia sin calentar)
Tinción ácido-alcohol resistencia con fluorocromo Truant

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

Cultivo

Medios de agar sólido o con huevo
Medios líquidos

Identificación

Propiedades morfológicas
Reacciones bioquímicas
Análisis de los lípidos de la pared celular
Sondas de ácidos nucleicos
Secuenciación de los ácidos nucleicos Espectrometría de masas

Las **pruebas de liberación *in vitro* de IFN-γ** son una alternativa a la prueba cutánea con PPD. Estas pruebas utilizan inmunoanálisis para medir el IFN-γ producido por los linfocitos T sensibilizados por los antígenos de *M. tuberculosis*. Si un individuo se hubiera infectado previamente por *M. tuberculosis*, la exposición de los linfocitos T sensibilizados de la sangre a antígenos específicos de este microorganismo condiciona la producción de IFN-γ. Las pruebas iniciales que utilizaron PPD como antígeno estimulador se han sustituido por pruebas de segunda generación, que emplean antígenos más específicos (p. ej., **diana antigénica secretada de forma precoz 6 [ESAT-6], proteína 10 del filtrado del cultivo [CFP-10]**) y se pueden emplear para discriminar entre infecciones por *M. tuberculosis* y la vacunación con la BCG. Estas pruebas son sensibles y muy específicas.

Microscopia

La detección microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes en las muestras clínicas es el método más rápido para confirmar una enfermedad por micobacterias. La muestra clínica se tiñe con carbolfucsina (métodos de **Ziehl-Neelsen** o de **Kinyoun**) o con colorantes fluorescentes de auramina-rodamina (método del **fluorocromo de Truant**), se decolora con una solución de ácido-alcohol y a continuación se aplica una tinción de contraste. Las muestras se examinan con un microscopio óptico o con un microscopio de fluorescencia en el caso de utilizar colorantes fluorescentes (fig. 22.5). El método del fluorocromo es la técnica microscópica más sensible, porque la muestra se puede observar rápidamente con bajo aumento para zonas de fluorescencia, y posteriormente se confirma la presencia de bacterias ácido-alcohol resistentes con un mayor aumento.

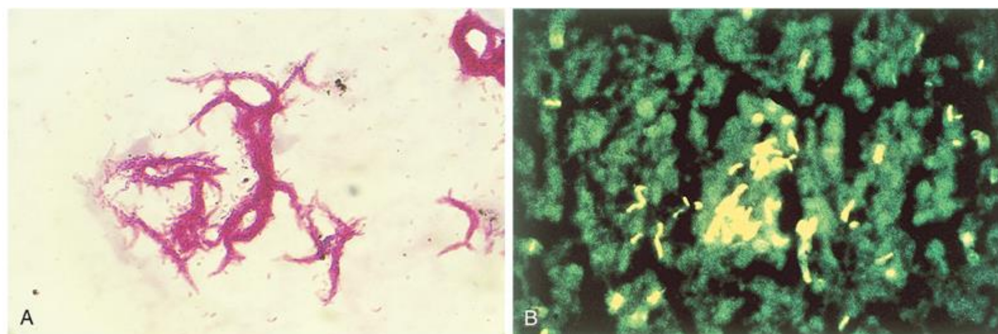


FIG. 22.5 Tinciones ácido-alcohol resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*. (A) Teñida con carbolfucsina usando el método Kinyoun. (B) Teñidas con los colorantes fluorescentes auramina y rodamina usando el método fluorocromo de Truant.

Se detecta la presencia de bacilos mediante tinciones de ácido-alcohol al microscopio aproximadamente en la mitad de las muestras con resultados positivos en el cultivo, aunque esto es muy variable en función de la experiencia del microscopista. La sensibilidad de esta prueba es elevada en: 1) las muestras respiratorias (especialmente las procedentes de pacientes con indicios radiológicos de cavitación), y 2) en las muestras a partir de las cuales se aísla un gran número de micobacterias en los cultivos; por tanto, una reacción positiva al ácido-alcohol se correlaciona con mayor infecciosidad. La especificidad de la prueba es superior al 95% cuando se realiza de forma cuidadosa. A pesar del excelente rendimiento analítico de la microscopia de ácido-alcohol resistencia, la prueba es difícil de realizar y de interpretar en muchos países con recursos limitados con presencia generalizada de tuberculosis.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Las pruebas comerciales de amplificación de ácidos nucleicos (sobre todo las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa) han ganado una amplia aceptación como prueba diagnóstica de elección para la tuberculosis. A pesar de ser pruebas caras, las organizaciones no gubernamentales las subvencionan en gran medida para obtener diagnósticos muy sensibles y rápidos en los países con mayor necesidad donde la microscopia es inexacta y el cultivo no es práctico. Algunas pruebas incorporan la detección de resistencia a la rifampicina y/o a la isoniazida, por lo que proporcionan una detección rápida de *M. tuberculosis* y guían el tratamiento antimicrobiano.

Se está realizando un esfuerzo significativo en la actualidad para extender el diagnóstico de ácidos nucleicos a la secuenciación del genoma completo con el fin de detectar rápidamente *M. tuberculosis* en muestras clínicas y de lograr una detección integral de genes de resistencia a los antimicrobianos. El objetivo de este esfuerzo es reemplazar la necesidad de cultivar *M. tuberculosis* para realizar pruebas de sensibilidad a antibióticos. En la actualidad, esta estrategia se utiliza para evitar el tratamiento con fármacos en los que se detecta resistencia y para seleccionar un tratamiento de primera línea para el que no se encuentren genes de resistencia.

Cultivo

Las micobacterias que producen enfermedad pulmonar, fundamentalmente en pacientes con indicios de cavitación, abundan en las secreciones respiratorias (p. ej., 10^8 bacilos/mililitro o más). El aislamiento de los microorganismos casi está asegurado en los pacientes en los que se recogen las primeras muestras respiratorias de la mañana durante 3 días consecutivos; sin embargo, es más difícil aislar *M. tuberculosis* y otras micobacterias de otras localizaciones en pacientes con enfermedad diseminada (p. ej., aparato genitourinario, tejidos, líquido cefalorraquídeo). En estos casos, se debe recoger un número mayor de muestras para cultivo y se deben procesar grandes cantidades de líquido o tejidos.

La proliferación *in vitro* de las micobacterias se complica por el hecho de que la mayoría de las cepas crece lentamente y se pueden ver ensombrecidas por las bacterias de crecimiento rápido que normalmente colonizan al ser humano. Por tanto, algunas muestras, como las de esputo, se tratan inicialmente con **reactivos descontaminantes** (p. ej., hidróxido de sodio al 2%) con el fin de eliminar los microorganismos que pueden dar lugar a resultados confusos. Las micobacterias pueden tolerar tratamientos alcalinos de corta duración que destruyen las bacterias de crecimiento rápido y permiten el aislamiento selectivo de las micobacterias. La descontaminación extensa de la muestra elimina a las micobacterias, por lo que este método no se lleva a cabo cuando se analizan muestras que normalmente son estériles o se espera la presencia de un reducido número de micobacterias.

Las muestras inoculadas en medios con huevo (p. ej., **Löwenstein-Jensen**) y con agar (p. ej., **Middlebrook**), suelen requerir 4 semanas o más para la detección de *M. tuberculosis*. Sin embargo, este período se ha acortado en aproximadamente 2 semanas como consecuencia de la introducción del uso de **caldos de cultivo** especiales que facilitan el desarrollo rápido de la mayoría de las micobacterias. La capacidad de *M. tuberculosis* de crecer rápidamente en caldos de cultivo se ha empleado también para la realización de pruebas de sensibilidad rápidas.

Identificación

Las propiedades de crecimiento y la morfología de las colonias se pueden emplear para la identificación preliminar de las especies más frecuentes de micobacterias. Las micobacterias se pueden identificar de manera definitiva con una gran variedad de técnicas. Las pruebas bioquímicas son el método convencional de identificación de las micobacterias; sin embargo, no se dispone de los resultados durante 3 semanas o más y muchas especies no pueden ser identificadas con este planteamiento. Las sondas moleculares específicas de especie, la amplificación de genes diana específicos de especies (p. ej., gen ARNr 16S, gen *secA*), y la espectrometría de masas se utilizan en la actualidad para identificar la micobacteria. Es probable que la espectrometría de masas se convierta en la prueba para identificación de elección, ya que los resultados pueden obtenerse rápido (<1 hora), es barata y tiene la capacidad para identificar a la práctica totalidad de especies de microorganismos ácido-alcohol resistentes.

Tratamiento, prevención y control

Tratamiento

El tratamiento de *M. tuberculosis,* al contrario de lo que ocurre con la mayoría de las infecciones bacterianas, es complejo. Las micobacterias de crecimiento lento son resistentes a la mayoría de los antibióticos que se usan para tratar otras infecciones bacterianas. En general, los pacientes deben tomar múltiples antibióticos durante un período prolongado (p. ej., un período mínimo de 6 a 9 meses), ya que, de lo contrario, se desarrollarán cepas resistentes a los antibióticos. En 1990 se observaron los primeros casos de ***M. tuberculosis* multirresistente** (**MDR-TB;** resistente al menos a isoniazida y rifampicina) en pacientes con sida y en personas sin techo de Nueva York y de Miami. Aunque ha habido una disminución en Estados Unidos de las infecciones por estas cepas resistentes, su prevalencia está aumentando de forma espectacular en los países en desarrollo. Además, han aparecido nuevas cepas de *M. tuberculosis* resistentes, llamadas **TB extremadamente resistentes (XDR),** en la mayoría de las regiones del mundo. Estas cepas, que se definen como MDR-TB que son resistentes a fluoroquinolonas y al menos uno de los fármacos de segunda línea (p. ej., kanamicina, amikacina, capreomicina), pueden ser intratables.

Las diversas pautas terapéuticas que se han desarrollado para la tuberculosis sensible y resistente a fármacos son demasiado complejas para revisarlas de manera exhaustiva (consulte la página web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC]: www.cdc.gov/tb/) y la página web de la OMS: https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/). Casi todas las pautas comienzan con 2 meses de isoniazida (isonicotinil hidracina [INH]), etambutol, pirazinamida y rifampicina, y se siguen de 4 a 6 meses de INH y rifampicina u otras combinaciones farmacológicas. Las modificaciones de estos protocolos terapéuticos vienen determinadas por la sensibilidad al fármaco del microorganismo aislado y la población de pacientes.

Quimioprofilaxis

La American Thoracic Society y los CDC han estudiado varios regímenes profilácticos que se usan en pacientes (VIH positivos y VIH negativos) expuestos a *M. tuberculosis*. Los regímenes que se han recomendado incluyen INH una o dos veces por semana durante 6-9 meses o rifampicina diaria durante 4 meses. Los pacientes que han estado expuestos a *M. tuberculosis* resistente deberían recibir profilaxis con pirazinamida y etambutol o levofloxacino durante un período comprendido entre 6 y 12 meses.

Inmunoprofilaxis

La vacunación con *M. bovis* atenuado **(BCG)** se usa con frecuencia en países donde la tuberculosis es endémica y es una causa importante de morbimortalidad. Esta práctica puede conducir a una reducción significativa de la incidencia de tuberculosis cuando el BCG se administra a personas jóvenes (es menos eficaz en adultos). Desafortunadamente, la vacunación con BCG no se puede usar en sujetos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con infección por VIH); por tanto, es improbable que sea útil en países con una alta prevalencia de sida (p. ej., África) o para el control de la extensión de la tuberculosis resistente a fármacos. Otro problema adicional asociado a la vacunación con el BCG es que se obtienen resultados positivos en la prueba cutánea en todos los pacientes que pueden persistir durante un período prolongado. Sin embargo, la prueba de reactividad cutánea suele ser débil, por lo que un resultado muy positivo (p. ej., más de 20 mm de induración) es generalmente significativo para una exposición reciente a *M. tuberculosis*. Las pruebas de segunda generación de liberación de IFN-γ no se ven afectadas por la vacunación con BCG, de forma que se pueden utilizar para la detección selectiva en esta población. La inmunización con BCG no se usa mucho en Estados Unidos ni en otros países en los que la incidencia de tuberculosis es baja.

Control

Debido a que un 25% de la población mundial está infectado por *M. tuberculosis,* la eliminación de esta enfermedad es muy poco probable. Sin embargo, la enfermedad se puede controlar con una combinación de vigilancia activa, intervenciones profilácticas y terapéuticas y el seguimiento cuidadoso de los casos.

Otras micobacterias de crecimiento lento

La **lepra** (denominada también **enfermedad de Hansen**) está causada por ***Mycobacterium leprae*.** La lepra fue descrita en el año 600 a. C. y se reconoció en civilizaciones antiguas, como China, Egipto e India. La **prevalencia global de lepra ha disminuido de forma drástica** tras el uso generalizado del tratamiento. En 1985 se confirmaron más de 5 millones de casos y 200.000 casos en 2016. En la actualidad, el número más alto de nuevos diagnósticos corresponde a India, Brasil e Indonesia. En Estados Unidos la lepra es poco frecuente y en 2015 se notificaron solamente 178 casos nuevos, sobre todo en inmigrantes de países endémicos. Es interesante señalar que la lepra es endémica en los **armadillos** de Texas y de Luisiana, produciendo una enfermedad parecida a la forma muy infecciosa de lepra lepromatosa en el ser humano. Por tanto, los armadillos representan un potencial foco endémico en Estados Unidos.

La lepra se transmite por el contacto de una persona con otra; sin embargo, no se considera altamente contagiosa. Se requiere el contacto prolongado con una persona infectada no tratada. Aunque no se conoce cuál es la vía de infección más importante, se cree que *M. leprae* se disemina por medio de la inhalación de aerosoles infecciosos o a través de contacto cutáneo con secreciones respiratorias y exudados de las heridas. Debido a que las bacterias se multiplican muy lentamente, el período de incubación es

prolongado y los síntomas se desarrollan hasta 20 años después de la infección. La lepra se manifiesta como lepra lepromatosa o lepra tuberculoide (tabla 22.3). Los pacientes aquejados de **lepra tuberculoide** (llamada también **enfermedad de Hansen paucibacilar**) muestran una importante reacción inmunitaria celular contra la bacteria, con la inducción de producción de citocinas que intervienen en la activación de los macrófagos, la fagocitosis y la eliminación de los bacilos. La forma tuberculoide (fig. 22.6) se caracteriza por máculas cutáneas hipopigmentadas y se diagnostica por la reactividad en pruebas cutáneas al antígeno micobacteriano (lepromina); las cepas ácido-alcohol resistentes generalmente son negativas. *M. leprae* no puede crecer en cultivos acelulares. Los pacientes con **lepra lepromatosa (enfermedad de Hansen multibacilar)** desarrollan una importante respuesta de anticuerpos, pero también una deficiencia específica en la respuesta celular a los antígenos de *M. leprae*. Por tanto, habitualmente se observa un gran número de bacterias en los macrófagos dérmicos y en las células de Schwann de los nervios periféricos. Como era de esperar, es la forma más infecciosa de lepra. La forma lepromatosa (fig. 22.7) se asocia a lesiones cutáneas desfigurantes, nódulos, placas, dermis engrosada y afectación de la mucosa nasal.

Tabla 22.3

Manifestaciones clínicas e inmunológicas de la lepra

Características	Lepra tuberculoide	Lepra lepromatosa
Lesiones cutáneas	Escasas placas eritematosas o hipopigmentadas con centros planos y bordes elevados y bien definidos; afectación de los nervios periféricos con pérdida completa de la sensibilidad; aumento de tamaño visible de los nervios	Muchas máculas, pápulas y nódulos eritematosos; gran destrucción de los tejidos (p. ej., cartílago nasal, huesos, orejas); afectación nerviosa difusa con pérdida sensitiva parcheada; los nervios no presentan hipertrofia
Anatomía patológica	Infiltración de linfocitos alrededor de un centro de células epiteliales; presencia de células de Langhans; se ven pocos bacilos ácido-alcohol resistentes o ninguno	Predominio de macrófagos «espumosos», pocos linfocitos; no hay células de Langhans; numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes en las lesiones cutáneas y de los órganos internos
Infecciosidad	Baja	Alta
Respuesta inmunitaria	Hipersensibilidad retardada reactividad a la lepromina	Ausencia de reactividad con la lepromina
Valor de inmunoglobulinas	Normal	Hipergammaglobulinemia
Eritema nodoso	Ausente	Generalmente presente



FIG. 22.6 Lepra tuberculoide. Las lesiones tuberculoides iniciales se caracterizan por la presencia de máculas insensibles con hipopigmentación. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)



FIG. 22.7 Lepra lepromatosa. Infiltración difusa de la piel por numerosos nódulos de tamaño variable, cada uno de los cuales contiene un gran número de bacterias. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

En la última década, el tratamiento de la lepra ha reducido de forma satisfactoria la incidencia global de la enfermedad. Los regímenes terapéuticos avanzados por la OMS (https://WHO.int/lep) han distinguido entre pacientes con la forma tuberculoide (paucibacilar) y la forma lepromatosa (multibacilar). La primera debe tratarse con rifampicina y dapsona durante un mínimo de 6 meses, mientras que en la segunda debe añadirse clofazimina a este régimen, y el tratamiento debe prolongarse durante 12 meses. Hay que señalar que numerosos investigadores creen que el tratamiento debería ser más prolongado para que el resultado fuese óptimo. En ninguna de las variantes debe usarse un tratamiento basado en un solo fármaco.

Los miembros del complejo *Mycobacterium avium* (MAC) están entre las especies ácido-alcohol resistentes patógenas más frecuentes, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. La taxonomía de estas micobacterias está en constante cambio y se han identificado varias subespecies. Aunque algunas de ellas no son patógenas para el ser humano, dos de las especies más frecuentes de MAC sí lo son, *M. avium* y *M. intracellulare*.

Ambas especies del MAC producen enfermedad en pacientes inmunocompetentes. La afectación pulmonar en personas inmunocompetentes se manifiesta de tres formas distintas. Más a menudo, la enfermedad aparece en hombres de edad media o mayores con antecedentes de tabaquismo y **enfermedad pulmonar de base.** Estos pacientes suelen presentar una forma cavitaria de evolución lenta que remeda la tuberculosis en la radiografía de tórax. La segunda forma de infección por MAC se observa en mujeres ancianas no fumadoras, las cuales muestran infiltrados lingulares o del lóbulo medio con aspecto nodular parcheado en la radiografía con bronquiectasia asociada (bronquios con dilatación crónica). Esta variante es indolente y se ha asociado a una significativa morbimortalidad. Se ha propuesto que la enfermedad afecta a ancianas maniáticas que suprimen de manera crónica el reflejo de la tos, lo que origina alteraciones inflamatorias inespecíficas en los pulmones y las predispone a contraer sobreinfecciones por MAC. Esta enfermedad específica se ha bautizado con el nombre de **síndrome de Lady Windermere** por el personaje principal de una obra de Oscar Wilde. La tercera forma de enfermedad por MAC se caracteriza por la formación de un **nódulo pulmonar solitario.** El MAC es la especie micobacteriana aislada más frecuentemente en el nódulo pulmonar solitario.

Ha aparecido un nuevo abanico de enfermedad en los **pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).** En contraposición a lo que ocurre en otros grupos de pacientes, la infección por el MAC en los pacientes con sida se debe sobre todo a *M. avium*, suele ser diseminada y no respeta casi ningún órgano (caso clínico 22.2). La magnitud de estas infecciones es notable; los tejidos de algunos pacientes están prácticamente rellenos de micobacterias (fig. 22.8) y existen cientos de miles de bacterias por mililitro de sangre. Las infecciones diseminadas devastadoras causadas por el complejo *M. avium* son especialmente frecuentes en los pacientes en los estadios terminales de trastornos inmunitarios con recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 50 células/µl. Por suerte, las infecciones por el complejo MAC son notablemente menos frecuentes en sujetos infectados por VIH como consecuencia de la administración de un tratamiento antirretroviral eficaz y de la utilización rutinaria de antibióticos profilácticos. Aunque algunos pacientes con sida desarrollan enfermedades relacionadas con el complejo *M. avium* después de la exposición pulmonar (p. ej., aerosoles infecciosos de agua contaminada), se cree que la mayoría de las infecciones se produce tras la ingestión de bacterias. No se ha demostrado transmisión entre las personas. Después de la exposición a las micobacterias se inicia la replicación en ganglios linfáticos localizados, seguida de la diseminación sistémica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no se observan hasta que el número de bacilos en proceso de replicación altera la función normal del órgano.

Caso clínico 22.2 Infección por *Mycobacterium avium*

Woods y Goldsmith (*Chest* 95:1355-1357, 1989) describieron a un paciente con sida evolucionado que falleció por una infección diseminada por *M. avium*. Este paciente era un hombre de 27 años que acudió a consulta en octubre de 1985 por una historia de 2 semanas de evolución de disnea progresiva y tos no productiva. Se detectó *Pneumocystis* en el lavado broncoalveolar y la serología confirmó que el paciente estaba infectado por VIH. Se trató al paciente con trimetoprima-sulfametoxazol con buenos resultados y se le dio de alta. El paciente estuvo estable hasta mayo de 1987, cuando acudió por fiebre persistente y disnea. Durante la siguiente semana desarrolló dolor torácico subesternal grave con un soplo por fricción pericárdico. La ecocardiografía demostró un derrame pequeño. El paciente pidió el alta en contra de la opinión de los médicos, pero volvió de nuevo con tos persistente, fiebre y dolor en el tórax y el brazo izquierdo. Se realizó una pericardiocentesis diagnóstica y se extrajeron 220 ml de líquido. Se sospechó una pericarditis tuberculosa y se comenzó el tratamiento antimicobacteriano adecuado. Sin embargo, durante las 3 semanas siguientes el paciente fue desarrollando una insuficiencia cardíaca progresiva y falleció. Se recuperó *M. avium* del líquido pericárdico y en los cultivos de la autopsia del pericardio, el bazo, el hígado, las glándulas suprarrenales, los riñones, el intestino delgado, los ganglios y la hipófisis. Aunque la pericarditis por *M. avium* era poco frecuente, la diseminación extensa de la micobacteria en pacientes con sida era común antes de empezar el uso habitual de la profilaxis con azitromicina.

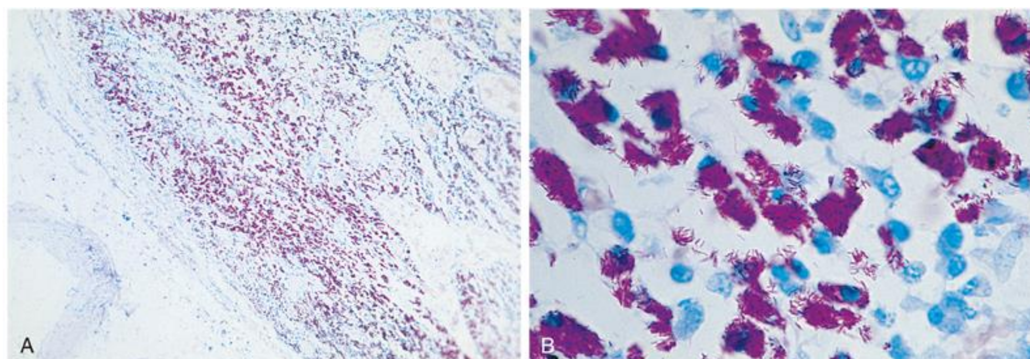


FIG. 22.8 Tejido de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que está infectado por el complejo *Mycobacterium avium*, fotografiado a pequeño aumento (A) y a gran aumento (B).

El MAC y muchas otras micobacterias de crecimiento lento son resistentes a los antimicobacterianos más frecuentes. Un régimen recomendado en la actualidad para las infecciones por MAC consiste en claritromicina o azitromicina, combinadas con etambutol y rifampicina. La duración del tratamiento y la elección definitiva de los fármacos para estas especies y otras micobacterias de crecimiento lento están determinadas por: 1) la respuesta al tratamiento, y 2) las interacciones entre estos fármacos y otros que esté recibiendo el paciente (p. ej., interacciones tóxicas y farmacocinéticas entre estos fármacos con los inhibidores de la proteasa utilizados para tratar la infección por el VIH). En la publicación de Griffith y cols. citada en la bibliografía puede encontrarse información adicional sobre el tratamiento de las infecciones por el complejo MAC y otras MNT. Como las infecciones por el MAC son frecuentes en los pacientes con sida, se recomienda la administración de profilaxis en aquellos con recuentos de linfocitos T CD4 menores de 50 células/µl. También se recomienda la profilaxis con claritromicina o azitromicina. Se han usado combinaciones de estos fármacos con rifabutina, pero por lo general son más tóxicas y no son más eficaces que cada fármaco por separado.

Muchas **otras micobacterias de crecimiento lento** pueden producir enfermedad en el ser humano, y se siguen describiendo nuevas especies conforme se desarrollan mejores métodos diagnósticos. También sigue aumentando el abanico de enfermedades producido por estas micobacterias, en gran parte debido a que enfermedades como el sida, las neoplasias y el trasplante de órganos, con el consiguiente uso de tratamientos inmunodepresores, han creado una población de pacientes que son muy vulnerables a microorganismos con un potencial de virulencia relativamente bajo. Algunas micobacterias producen enfermedades idénticas a la tuberculosis pulmonar (p. ej., *M. bovis, M. kansasii*); otras especies suelen provocar infecciones localizadas en el tejido linfático *(M. scrofulaceum)* y otras que crecen adecuadamente a bajas temperaturas originan principalmente infecciones cutáneas *(M. ulcerans, M. marinum, M. haemophilum)*. Sin embargo, se puede observar enfermedad diseminada en pacientes con sida que están infectados con estas mismas especies, así como por micobacterias relativamente infrecuentes (p. ej., *M. genavense, M. simiae*). Con la excepción de *M. bovis* y de otras micobacterias estrechamente relacionadas con *M. tuberculosis,* no se produce la transmisión de persona a persona de estas micobacterias.

Micobacterias de crecimiento rápido

Como se ha descrito en un apartado anterior, las MNT se han subdividido en especies de crecimiento lento y especies de crecimiento rápido (capaces de crecer en un período de incubación inferior a 7 días). Esta distinción es importante porque las especies de crecimiento rápido tienen un potencial de virulencia relativamente bajo, se tiñen irregularmente con las tinciones tradicionales para micobacterias y son más sensibles a los antibióticos antibacterianos «convencionales» que a los fármacos que se usan para tratar las infecciones micobacterianas. Las cepas aisladas con mayor frecuencia son *M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus* y *M. mucogenicum*.

Las micobacterias de crecimiento rápido rara vez producen infecciones diseminadas. Por el contrario, se asocian generalmente a una enfermedad que aparece tras la introducción de las bacterias en los tejidos subcutáneos profundos **por un traumatismo o por infecciones iatrogénicas** (p. ej., infecciones asociadas a catéteres intravenosos, vendajes contaminados en las heridas, prótesis como las válvulas cardíacas, diálisis peritoneal o broncoscopia). Desafortunadamente, la incidencia de infecciones por estos microorganismos está aumentando conforme se hacen más intervenciones invasivas en los pacientes hospitalizados, y los adelantos en la asistencia a los pacientes alargan la esperanza de vida de los pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones oportunistas en pacientes inmunocompetentes son cada vez más frecuentes (caso clínico 22.3).

Caso clínico 22.3 Infecciones por micobacterias en los salones de belleza

En septiembre de 2000 (Winthrop KL y cols., *N Engl J Med* 346:1366-1371, 2002) un médico comunicó al California Department of Health cuatro casos de forunculosis de la extremidad inferior en mujeres. En cada una de las pacientes se inició con pequeñas pápulas eritematosas que aumentaban de tamaño y evolucionaban a abscesos dolorosos, fluctuantes y violáceos en semanas. Los cultivos para bacterias de las lesiones fueron negativos y las pacientes no respondieron al tratamiento antibiótico empírico. Todas estas mujeres habían acudido al mismo centro de belleza para hacerse la pedicura antes de comenzar a desarrollar los forúnculos. Como consecuencia de las investigaciones realizadas en este centro de belleza se identificaron 110 mujeres con forunculosis. Se cultivó *Mycobacterium fortuitum* en las lesiones de 32 pacientes y también en los baños de pies que realizaban las mujeres antes de la pedicura. El factor de riesgo para sufrir la enfermedad identificado fue haberse afeitado las piernas. Se han publicado otros brotes similares, que demuestran los riesgos asociados a la contaminación de las aguas por micobacterias de crecimiento rápido, las dificultades para confirmar estas infecciones en los cultivos de bacterias convencionales que se incuban de forma característica durante 1-2 días solamente y la necesidad de administrar un tratamiento antibiótico eficaz.

A diferencia de las micobacterias de crecimiento lento, las de crecimiento rápido son resistentes a la mayoría de los fármacos antimicobacterianos usados habitualmente, pero son sensibles a antibióticos como la claritromicina, el imipenem, la amikacina, la cefoxitina y las sulfamidas. La actividad específica de estos fármacos debe determinarse mediante pruebas *in vitro*. Suele ser necesaria la retirada de las prótesis para el tratamiento satisfactorio de estas infecciones.

Nocardia

Fisiología y estructura

Las nocardias son bacilos aerobios estrictos que forman filamentos ramificados en los tejidos y los cultivos. Estos filamentos se parecen a las hifas de los mohos, y antiguamente se pensaba que *Nocardia* era un hongo; sin embargo, los microorganismos poseen una pared celular grampositiva y otras estructuras celulares que son características de las bacterias. La mayoría de las cepas se tiñen escasamente con la tinción de Gram y parecen ser gramnegativas, con inclusiones grampositivas intracelulares (fig. 22.9). El motivo de esta propiedad de tinción es que las nocardias poseen una estructura de la pared celular con ácidos grasos de cadena ramificada (p. ej., **ácido tuberculoesteárico**, ácido *meso*-diaminopimélico [*meso*-DAP], ácidos micólicos). La longitud de los ácidos micólicos en las nocardias (50-62 átomos de carbono) es más corta que en las micobacterias (70-90 átomos de carbono). Esta diferencia podría explicar por qué aunque ambos géneros son ácido-alcohol resistentes, *Nocardia* se describe como **«ácido-alcohol resistente débil»;** es decir, debe usarse una solución decolorante débil de ácido clorhídrico para demostrar la propiedad ácido-alcohol resistente de las nocardias (fig. 22.10). Esta ácido-alcohol resistencia también es una característica útil para distinguir a las nocardias de microorganismos morfológicamente similares, como *Actinomyces*.

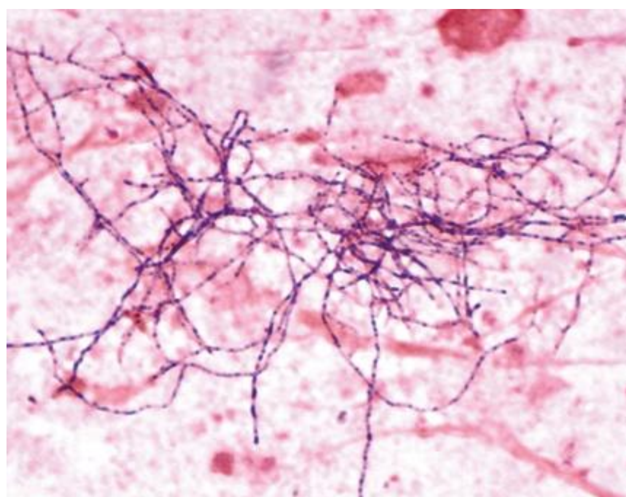


FIG. 22.9 Tinción de Gram de *Nocardia* en esputo expectorado. Obsérvense las cuentas filamentosas delicadas.

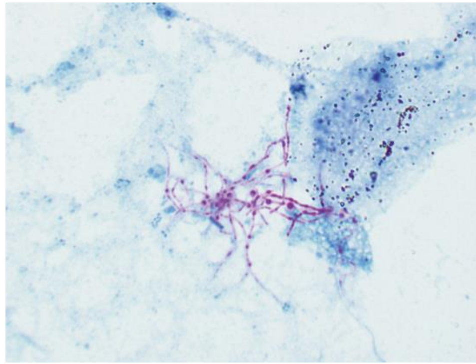


FIG. 22.10 Tinción ácido-alcohol resistente de especies de *Nocardia* en esputo expectorado. A diferencia de las micobacterias, los miembros del género *Nocardia* no retienen uniformemente la tinción («ácido-alcohol resistente parcial»).

Las especies de *Nocardia* pueden crecer en la mayoría de los medios de laboratorio no selectivos usados para el aislamiento de bacterias, micobacterias y hongos. Sin embargo, su crecimiento es lento y necesitan un período de incubación de 3-5 días antes de que puedan observarse colonias en las placas de cultivo, por lo que es preciso avisar al laboratorio de que se sospecha una infección por *Nocardia* para que los cultivos puedan incubarse más de 1-2 días, que es lo normal. Las colonias tienen inicialmente un aspecto blanquecino, aunque puede ser bastante variable (p. ej., seco a céreo, blanco a naranja; fig. 22.11). Las hifas aéreas (hifas que sobresalen hacia fuera y hacia arriba desde la superficie de una colonia) suelen apreciarse cuando se visualizan las colonias con un microscopio de disección (fig. 22.12). La combinación de la **presencia de hifas aéreas y ácido-alcohol resistencia es singular** del género *Nocardia* y puede usarse como prueba rápida para identificar el género.



FIG. 22.11 Colonias de *Nocardia*.

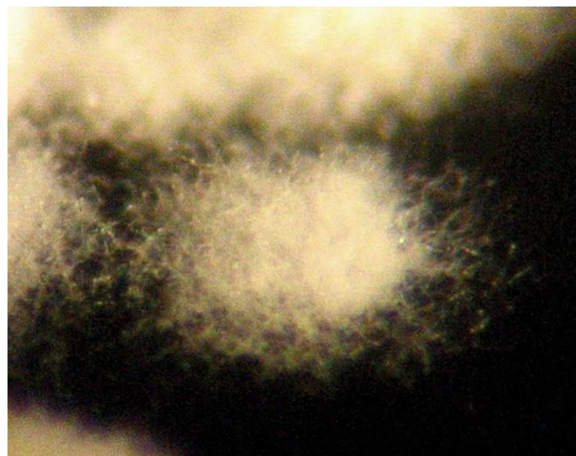


FIG. 22.12 Hifas aéreas de *Nocardia*.

En pocas palabras, la clasificación taxonómica de este género es un lío, ya que ahora se sabe que la mayoría de los microorganismos descritos en la bibliografía se han identificado incorrectamente. Históricamente, estos microorganismos se clasificaron por su capacidad para utilizar los hidratos de carbono en vías oxidativas y descomponer una amplia gama de sustancias, así como por sus patrones de sensibilidad antimicrobiana. Recientemente se han apreciado las verdaderas relaciones taxonómicas entre los miembros del género mediante el uso de la secuenciación genómica. En la actualidad se han identificado más de 100 especies, bastantes más que las identificadas mediante pruebas bioquímicas. Afortunadamente, la mayoría de las infecciones se deben a relativamente pocas especies y la identificación de este grupo de microorganismos a nivel de género, junto con las pruebas de sensibilidad *in vitro*, es suficiente para tratar a la mayoría de los pacientes (tabla 22.4).

Tabla 22.4

Enfermedades por actinomicetos patógenos seleccionados

Microorganismo	Enfermedades	Frecuencia
Nocardia	Enfermedades pulmonares (bronquitis, neumonía, abscesos pulmonares); infecciones cutáneas primarias o secundarias (p. ej., micetoma, infecciones linfocutáneas, celulitis, abscesos subcutáneos); infecciones secundarias del sistema nervioso central (p. ej., meningitis, abscesos cerebrales)	Frecuente
Rhodococcus	Enfermedades pulmonares (neumonía, abscesos pulmonares); enfermedades diseminadas (p. ej., meningitis, pericarditis); infecciones oportunistas (p. ej., infecciones de heridas, peritonitis, endoftalmitis traumática)	Infrecuente
Gordonia	Infecciones oportunistas	Raro
Tsukamurella	Infecciones oportunistas	Raro

Patogenia e inmunidad

Se han descrito toxinas y hemolisinas para las nocardias, aunque aún no se ha definido el papel de estos factores en la enfermedad. Parece que el factor de virulencia más importante es la capacidad de las cepas patógenas para **evitar la destrucción fagocítica.** Cuando los fagocitos contactan con los microbios se produce una descarga oxidativa, liberándose metabolitos de oxígeno tóxicos (es decir, peróxido de hidrógeno, superóxido). Las cepas patógenas de *Nocardia* están protegidas de estos metabolitos porque segregan **catalasa** y **superóxido dismutasa.** La superóxido dismutasa asociada a la superficie también protege a las bacterias. Las nocardias también son capaces de sobrevivir y de **replicarse en los macrófagos:** 1) evitando la fusión del fagosoma y el lisosoma (mediada por el **factor del cordón**); 2) evitando la acidificación del fagosoma, y 3) evitando la destrucción mediada por la fosfatasa ácida a través de la utilización metabólica de la enzima como fuente de carbono.

Epidemiología

Las infecciones por *Nocardia* son **exógenas** (es decir, causadas por microorganismos que normalmente no forman parte de la población bacteriana humana normal). La presencia ubicua de este microorganismo en suelos ricos en materia orgánica y el creciente número de individuos inmunocomprometidos han condicionado aumentos espectaculares en las enfermedades causadas por este microorganismo. Dicho incremento es particularmente notorio en las poblaciones de alto riesgo, como los pacientes ambulatorios que se infectan con el VIH o que padecen otros déficits de linfocitos T, los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor por trasplantes de médula ósea u órganos sólidos, y los pacientes inmunocompetentes con una función pulmonar comprometida por bronquitis, enfisema, asma, bronquiectasias y proteinosis alveolar. La enfermedad broncopulmonar se desarrolla tras la colonización inicial de las vías respiratorias altas por la inhalación, y posterior aspiración, de secreciones orales hacia las vías respiratorias bajas. La nocardiosis cutánea primaria aparece después de la introducción traumática de microorganismos en los tejidos subcutáneos, y la afectación cutánea secundaria aparece normalmente después de la diseminación desde un foco pulmonar.

Enfermedades clínicas

La **enfermedad broncopulmonar** causada por especies de *Nocardia* no puede distinguirse de las infecciones ocasionadas por otros microorganismos piógenos, aunque las infecciones por *Nocardia* suelen desarrollarse más lentamente y la enfermedad primaria producida por esta bacteria ocurre casi siempre en pacientes inmunodeprimidos (cuadro 22.2). Suele haber tos, disnea y fiebre, pero estos signos no son diagnósticos. Es frecuente la cavitación y la propagación a la pleura. Aunque el cuadro clínico no es específico de *Nocardia*, es preciso tener en cuenta a estos microorganismos cuando los pacientes inmunodeprimidos experimentan neumonía con cavitación, sobre todo si hay indicios de diseminación al sistema nervioso central (SNC) o a los tejidos subcutáneos. Estaría indicada la realización de un estudio inmunológico íntegro en caso de que se diagnosticase una infección pulmonar o diseminada por *Nocardia* en un individuo sin enfermedades de base.

Cuadro 22.2 **Nocardiosis: resúmenes clínicos**

Enfermedad broncopulmonar: enfermedad pulmonar indolente con necrosis y formación de abscesos; es frecuente la diseminación al sistema nervioso central o la piel.
Micetoma: enfermedad crónica destructiva progresiva, generalmente de las extremidades, caracterizada por granulomas supurativos, fibrosis y necrosis progresiva y formación de tractos fistulosos.
Enfermedad linfocutánea: infección primaria o diseminación secundaria a un foco cutáneo, caracterizada por la formación crónica de granulomas o nódulos subcutáneos eritematosos, con eventual formación de úlceras.
Celulitis y abscesos subcutáneos: formación de úlcera granulomatosa con eritema circundante con afectación mínima o nula de los ganglios linfáticos en los que drenan.
Abscesos cerebrales: infección crónica con fiebre, cefalea y déficits locales relacionados con la localización de abscesos de desarrollo lento.

Las **infecciones cutáneas** pueden ser primarias (p. ej., micetoma, infecciones linfocutáneas, celulitis, abscesos subcutáneos) o secundarias a la diseminación de los microorganismos desde una infección pulmonar primaria. El **micetoma** es una infección crónica indolora, sobre todo de los pies, caracterizada por tumefacción subcutánea localizada con afectación de los tejidos, el músculo o el hueso subyacentes; supuración y la formación de múltiples fístulas (trayectos estrechos desde el foco de la infección hasta la superficie cutánea). Diferentes microorganismos bacterianos y fúngicos pueden dar lugar a micetomas, aunque *N. brasiliensis* es la causa más frecuente en Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica. Las **infecciones linfocutáneas** pueden manifestarse en forma de nódulos y úlceras cutáneas a lo largo de los vasos linfáticos y afectación ganglionar regional. Estas infecciones se parecen a las infecciones cutáneas causadas por algunas especies de micobacterias y por el hongo *Sporothrix schenckii*. *Nocardia* también puede causar **lesiones ulcerativas crónicas, abscesos subcutáneos** y **celulitis** (fig. 22.13).



FIG. 22.13 Lesión cutánea causada por *Nocardia*. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

Hasta un tercio de todos los pacientes con infecciones por *Nocardia* presentan diseminación al cerebro, sobre todo con la formación de **abscesos cerebrales** únicos o múltiples. La enfermedad puede manifestarse inicialmente como una meningitis crónica (caso clínico 22.4).

Caso clínico 22.4 Nocardiosis diseminada

Shin y cols. (*Transplant Infect Dis* 8:222-225, 2006) describieron el caso de un hombre de 63 años que recibió un trasplante de hígado por una cirrosis secundaria a una hepatitis C. Fue tratado con inmunosupresores, como tacrolimús y prednisona durante 4 meses, momento en el cual regresó al hospital con fiebre y dolor en la pierna. Aunque la radiografía de tórax era normal, la ecografía demostró la presencia de un absceso en el sóleo. En la tinción de Gram del pus aspirado del absceso se observaron bacilos grampositivos escasamente teñidos, y *Nocardia* creció a los 3 días de la incubación. Se instauró tratamiento con imipenem; sin embargo, el paciente desarrolló convulsiones 10 días más tarde y parálisis parcial del lado izquierdo. Los estudios de imagen cerebral revelaron tres lesiones. Se modificó el tratamiento a ceftriaxona y amikacina. El absceso subcutáneo y las lesiones cerebrales mejoraron gradualmente y el paciente fue dado de alta tras 55 días de ingreso. Este paciente ilustra la propensión de *Nocardia* a infectar a los pacientes inmunodeprimidos y a diseminarse al cerebro, el ritmo de crecimiento lento del microorganismo en el cultivo y la necesidad asociada de un tratamiento prolongado.

Diagnóstico de laboratorio

En los pacientes con enfermedad pulmonar deben recogerse varias muestras de esputo. Como las nocardias suelen distribuirse por todo el tejido y el material del absceso, resulta relativamente sencillo detectarlas con microscopio y recuperarlas para cultivarlas en pacientes con afectación pulmonar, cutánea o del SNC. Las hifas delicadas de *Nocardia* en los tejidos hace que se confundan con *Actynomices* (v. cap. 31); sin embargo, a diferencia de estos últimos, las nocardias típicamente muestran una ácido-alcohol resistencia débil (v. fig. 22.10).

Los microorganismos crecen en la mayoría de los medios de laboratorio cuando se incuban en una atmósfera de dióxido de carbono al 5-10%, pero la presencia de estos microorganismos de crecimiento lento puede quedar oscurecida por bacterias comensales de crecimiento rápido. Cuando una muestra pueda estar contaminada con otras bacterias (p. ej., bacterias bucales en el esputo), deben inocularse en medios selectivos. Se han conseguido resultados satisfactorios con el medio utilizado para aislar a especies de ***Legionella*** **(agar de carbón tamponado y extracto de levadura [BCYE]).** De hecho, este medio puede usarse para recuperar tanto *Nocardia* como *Legionella* de muestras pulmonares. *Nocardia* crece en ocasiones en medios usados para aislar micobacterias y hongos; sin embargo, este método es menos fiable que los medios bacterianos especiales. Como ya se ha mencionado, es importante notificar al laboratorio si se sospecha una nocardiosis para que las placas de cultivo se mantengan más días.

La identificación preliminar de *Nocardia* no es complicada. Los miembros del género pueden clasificarse inicialmente basándose en la presencia de **bacilos filamentosos, ácido-alcohol resistentes débiles** e **hifas aéreas** en la superficie de la colonia. La identificación definitiva hasta el nivel de especie es más difícil, ya que la mayoría de las especies no se pueden identificar con exactitud mediante pruebas bioquímicas, aunque muchos laboratorios siguen usándolas. La identificación precisa de *Nocardia* exige el análisis molecular de genes de ácido ribonucleico ribosómico (ARN) y de genes «constitutivos» *(housekeeping)* (p. ej., gen de la proteína del *shock* térmico) o la espectrometría de masas. Aunque la espectrometría de masas se ha introducido recientemente en los laboratorios de microbiología diagnósticos, está convirtiéndose en el método de elección para la identificación de estos microorganismos.

Tratamiento, prevención y control

Los antibióticos con actividad contra *Nocardia* son la combinación trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), la amikacina, el imipenem y las cefalosporinas de amplio espectro (p. ej., ceftriaxona, cefotaxima). Como la sensibilidad a los antibióticos puede variar en cada especie, las pruebas de sensibilidad antimicrobiana son imprescindibles como guía para el tratamiento. La combinación TMP-SMX puede usarse como el tratamiento empírico inicial en las infecciones cutáneas en los pacientes inmunocompetentes. El tratamiento antibiótico para las infecciones graves y las infecciones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos debe constar de dos o tres antibióticos, como TMP-SMX más amikacina para las infecciones cutáneas o pulmonares y TMP-SMX más imipenem o una cefalosporina para las infecciones del SNC. Como *Nocardia* crece lentamente y se asocia a recaídas terapéuticas, se recomienda un tratamiento prolongado (de hasta 12 meses). La respuesta clínica es favorable en los pacientes con infecciones localizadas, pero el pronóstico es malo en los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada.

Las nocardias son ubicuas, de manera que resulta imposible evitar su exposición. Sin embargo, la enfermedad broncopulmonar causada por nocardias en personas inmunocompetentes y las infecciones cutáneas primarias pueden prevenirse con un cuidado adecuado de las heridas. Las complicaciones asociadas a enfermedad diseminada pueden minimizarse si se plantea la nocardiosis en el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad pulmonar cavitaria y se trata con celeridad.

Otras bacterias ácido-alcohol resistentes débiles

El género *Rhodococcus* consta de bacterias grampositivas ácido-alcohol resistentes que aparecen inicialmente en forma de bacilos y a continuación adquieren formas cocoides (fig. 22.14). Puede haber una ramificación rudimentaria, pero en los rodococos no se aprecian las formas filamentosas delicadas ramificadas de las nocardias. De las especies reconocidas actualmente, ***Rhodococcus equi*** es el patógeno más importante en el ser humano. Originariamente, *R. equi* (llamado antiguamente *Corynebacterium equi*) se consideraba un patógeno veterinario, sobre todo en herbívoros, que en ocasiones daba lugar a enfermedades laborales en granjeros y veterinarios. Sin embargo, este microorganismo ha ido convirtiéndose en un **patógeno frecuente de los pacientes inmunodeprimidos** (p. ej., pacientes infectados por VIH, receptores de trasplante). Es interesante que la mayoría de los pacientes infectados no tiene antecedentes de contacto con animales de pastoreo ni de exposición a suelos contaminados con estiércol de herbívoros. El aumento de la incidencia de infecciones humanas probablemente esté relacionado con el incremento del número de pacientes con enfermedades inmunosupresoras, y en particular el sida, y la creciente conciencia del microorganismo. Es probable que muchas de las cepas fueran ignoradas previamente o que fueran confundidas con bacterias corineformes insignificantes.

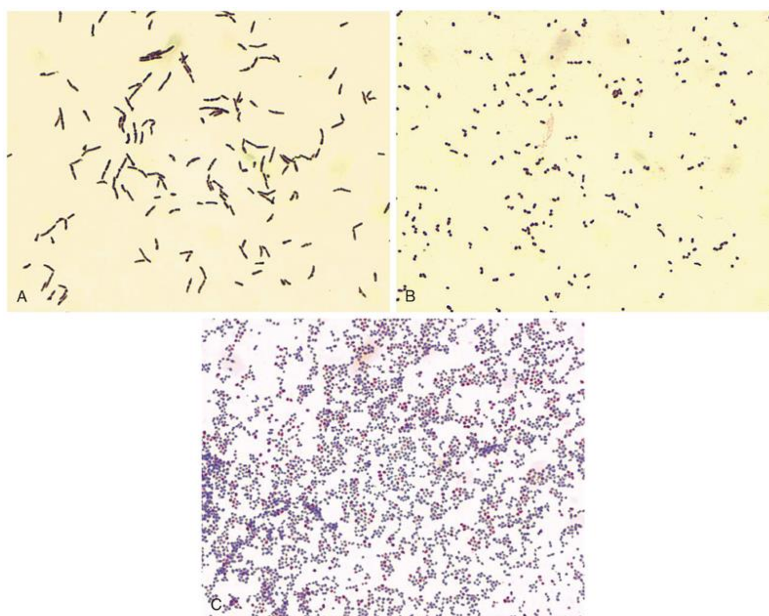


FIG. 22.14 *Rhodococcus*. (A) Tinción de Gram después del crecimiento en caldo de cultivo durante 4 horas. (B) Tinción de Gram después del crecimiento en caldo nutriente durante 18 horas. (C) Tinción ácido-alcohol resistente de microorganismos creciendo en agar de Middlebrook micobacteriano durante 2 días (obsérvese la escasez de células «ácido-alcohol resistentes»).

Al igual que en *Nocardia, R. equi* es un microorganismo intracelular facultativo que sobrevive en los macrófagos y da lugar a una inflamación granulomatosa que conduce a la **formación de abscesos.** Aunque se han identificado numerosos factores de virulencia potenciales, no se conoce con detalle la fisiopatología de la infección. Los individuos con una disminución de la producción de IFN-γ parecen ser incapaces de eliminar las bacterias de las infecciones pulmonares.

Los pacientes inmunodeprimidos suelen manifestar **enfermedad pulmonar invasiva** (p. ej., nódulos pulmonares, consolidación, abscesos pulmonares) e indicios de diseminación en la sangre hasta focos a distancia (ganglios linfáticos, meninges, pericardio y piel). Los rodococos suelen provocar **infecciones oportunistas en pacientes inmunocompetentes** (infecciones cutáneas postraumáticas, peritonitis en pacientes que se someten a diálisis a largo plazo, endoftalmitis traumática).

Los rodococos crecen en medios no selectivos incubados en condiciones aerobias, pero puede que el pigmento color salmón característico no sea obvio hasta que transcurran al menos 4 días. Las colonias son típicamente **mucoides,** aunque también pueden verse formas secas. Los microorganismos pueden identificarse inicialmente por su crecimiento lento, la morfología macroscópica y microscópica y la capacidad para retener débilmente la tinción **ácido-alcohol resistente** (la ácido-alcohol resistencia se observa sobre todo cuando los microorganismos crecen en medios para micobacterias). La identificación definitiva hasta el nivel de especies es problemática; los microorganismos son relativamente inertes, por lo que las pruebas bioquímicas no son útiles. Al igual que *Nocardia,* la identificación precisa hasta el nivel de especies exige la secuenciación genómica o el perfil proteico mediante espectrometría de masas.

Las infecciones por *Rhodococcus* son difíciles de tratar. Aunque las pruebas *in vitro* y las pruebas en modelos animales han identificado combinaciones de fármacos eficaces, el éxito del tratamiento en las infecciones humanas es limitado, particularmente en los pacientes inmunodeprimidos con recuentos de CD4 bajos (mortalidad del 50%) comparado con los pacientes inmunocompetentes (mortalidad del 20%). La recomendación actual para el tratamiento de las infecciones localizadas en los pacientes inmunocompetentes es usar un macrólido de espectro extendido (p. ej., azitromicina, claritromicina) o una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino). Las infecciones diseminadas y las infecciones en los pacientes inmunodeprimidos deben tratarse con combinaciones de dos o más antibióticos, y al menos uno de ellos debe tener una penetración excelente en los macrófagos (p. ej., vancomicina, imipenem, aminoglucósidos, levofloxacino, rifampicina, ciprofloxacino). No se deben usar penicilinas ni cefalosporinas, ya que la resistencia a estos fármacos es frecuente en los rodococos, y la eficacia de cualquier antibiótico debe confirmarse con pruebas *in vitro*.

Gordonia y ***Tsukamurella*** se clasificaban antiguamente con *Rhodococcus* porque su morfología era similar, contienen ácidos micólicos y son **parcialmente ácido-alcohol resistentes.** Los microorganismos están presentes en el suelo y en el ser humano son patógenos oportunistas inusuales. *Gordonia* se ha asociado a infecciones cutáneas y pulmonares, así como a infecciones nosocomiales, como las secundarias a los catéteres intravasculares contaminados. *Tsukamurella* se ha asociado a infecciones de catéteres. La relevancia del aislamiento de cualquiera de estos microorganismos en las muestras clínicas debe evaluarse detalladamente.

Bibliografía

Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. 2010;38:89–97.

Appelberg R. Pathogenesis of *Mycobacterium avium* infection. *Immunol Res*. 2006;35:179–190.

Conville P, Brown-Elliott B, Smith T, Zelazny A. The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e01419–e1517.

Cox H, Mizrahi V. The coming of age of drug-susceptibility testing for tuberculsosis. *N Eng J Med*. 2018;379:1474–1475.

De Groote M, Huitt G. Infections due to rapidly growing mycobacteria. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1756–1763.

Forbes B, Hall G, Miller M, et al. Practice Guidelines for clinical microbiology laboratories: mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1–65.

Gegia M, Winters N, Benedetti A, et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:223–234.

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367–416.

Ioerger TR, O'Malley T, Liao R, et al. Identification of new drug targets and resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. *PLoS ONE*. 2013;8:e75245.

Martinez R, Reyes S, Menendez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:219–227.

Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, et al. Tuberculosis 1. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e183–e198.

Turenne CY, Wallace Jr R, Behr MA. *Mycobacterium avium* in the postgenomic era. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:205–229.

Ulrichs T, Kaufmann S. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol*. 2006;208:261–269.

Walker M, Walker A, Peto T: Prediction of susceptibility to first-line tuberculosis drugs by DNA sequencing: the CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, N Eng J Med. 379:1403-1415.

Walzi G, McNerney R, du Plessis N, et al. Tuberculosis 2: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e199–e210.

Zumla A, Raviglione M, Hafner R, et al. Tuberculosis. *N Eng J Med*. 2013;368:745–755.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 35 años con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral acudió al hospital con antecedentes de tos seca y persistente, fiebre, malestar general y anorexia. A lo largo de las 4 semanas anteriores había perdido 7 kg y presentado escalofríos y sudoración. Una radiografía de tórax reveló un infiltrado parcheado en los campos pulmonares. Debido a que el paciente tenía tos no productiva, se indujo el esputo y se remitió la muestra para cultivo de bacterias, hongos y micobacterias, así como para el examen de *Pneumocystis*. Se llevaron a cabo hemocultivos y pruebas para el VIH. Se determinó que el paciente era VIH positivo. Los resultados de todos los cultivos fueron negativos tras 2 días de incubación; sin embargo, los cultivos de esputo obtuvieron resultados positivos para *M. tuberculosis* después de otra semana de incubación.

1. ¿Qué peculiaridades presenta la pared celular de las micobacterias y qué efectos biológicos se pueden atribuir a esta estructura?
2. ¿Por qué es *M. tuberculosis* más virulento en pacientes con infección por VIH que en sujetos VIH negativos?
3. ¿Cuáles son las dos presentaciones clínicas de las infecciones por *M. leprae*? ¿En qué se diferencian las pruebas diagnósticas en estas dos presentaciones?
4. ¿Por qué se tienen que tratar las infecciones por micobacterias durante al menos 6 meses?

¿

23: *Neisseria* y géneros relacionados

Una mujer de 22 años ingresó en el hospital después de un cuadro de 1 día de duración de fiebre alta, escalofríos, cefalea y un exantema maculopapular eritematoso sobre el pecho, los brazos y las piernas. Presentaba un recuento de leucocitos elevado y aumento de la velocidad de sedimentación. Los hemocultivos extraídos en el momento del ingreso fueron positivos 10 horas más tarde con diplococos gramnegativos. Lo más probable es que esta paciente padeciese una infección por *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis*, ya que ninguna otra bacteria gramnegativa en este contexto clínico tendrá un aspecto como ese. Se necesitarán más pruebas para determinar qué bacteria es responsable de esta infección.

1. *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis* son los miembros más importantes del género *Neisseria.* ¿De qué modo se diferencia este género de otras bacterias y qué propiedades del crecimiento distinguen estas dos especies de otros miembros del género?
2. ¿Cuáles son los principales factores de virulencia de cada uno de los microorganismos?
3. ¿Por qué existe una vacuna para *N. meningitidis* pero no para *N. gonorrhoeae*? ¿Qué serogrupo no queda cubierto por la vacuna para *N. meningitidis* y por qué motivo es importante este hecho?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Neisseria gonorrhoeae

Palabras clave

Diplococos, gonorrea, artritis, oftalmía.

Biología y virulencia

- Diplococos gramnegativos con requerimientos exigentes de crecimiento.
- Crecen mejor a 35-37 °C en atmósfera húmeda suplementada con CO_2.
- Oxidasa y catalasa-positivos; producción de ácido a partir de glucosa de forma oxidativa.
- Membrana externa con múltiples antígenos; proteínas *pili;* proteínas Por; proteínas Opa; proteína Rmp; receptores proteicos de transferrina, lactoferrina y hemoglobina; lipooligosacárido; proteasa de la inmunoglobulina; β-lactamasa.
- Consúltese la tabla 23.2, en la que se resumen los factores de virulencia.

Epidemiología

- Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales.
- El estado de portador puede ser asintomático en las mujeres.
- Transmisión fundamentalmente por contacto sexual.
- Se describieron casi 555.608 casos en Estados Unidos en 2017 (se cree que la verdadera incidencia de la enfermedad podría duplicar, como mínimo, esta cifra); se calculan 78 millones de casos nuevos en todo el mundo.
- La enfermedad es más frecuente en personas de raza negra, en personas de 15-24 años, en los habitantes del sudeste de Estados Unidos y en las personas que tienen múltiples relaciones sexuales.
- Alto riesgo de enfermedad diseminada en pacientes con alteraciones en los componentes terminales del complemento.

Enfermedades

- Consúltese el cuadro 23.1, en el que se resumen las enfermedades clínicas.

Diagnóstico

- La tinción de Gram de las muestras uretrales es precisa solo en hombres sintomáticos.
- El cultivo es sensible y específico, pero se ha sustituido por pruebas de ácidos nucleicos en casi todos los laboratorios.

Tratamiento, prevención y control

- La ceftriaxona, con azitromicina, es actualmente el tratamiento de elección, aunque se ha observado una resistencia de alto nivel a las cefalosporinas y la azitromicina.
- En los neonatos, profilaxis con nitrato de plata al 1%; la oftalmía del neonato se trata con ceftriaxona.
- La prevención consiste en la educación de los pacientes, el uso de preservativos o espermicidas con nonoxinol 9 (solo parcialmente eficaz) y el seguimiento exhaustivo de las parejas sexuales de los pacientes infectados.
- No se dispone de vacunas eficaces.

Neisseria meningitidis

Palabras clave

Diplococos, meningitis, meningococcemia, neumonía, vacuna.

Biología y virulencia

- Diplococos gramnegativos con requerimientos nutricionales exigentes.
- Crecen mejor a 35-37 °C en atmósfera húmeda.
- Oxidasa y catalasa-positivos; ácido producido por oxidación de hidratos de carbono.
- Los antígenos de la superficie externa incluyen la cápsula de polisacáridos, los *pili* y los lipooligosacáridos.
- La cápsula protege a las bacterias de la fagocitosis mediada por anticuerpos.
- Los receptores específicos para los *pili* meningocócicos de tipo IV permiten la colonización de la nasofaringe y la replicación; la modificación postraduccional de los *pili* favorece la penetración en la célula del huésped y la diseminación de persona a persona.
- Las bacterias pueden sobrevivir a la muerte intracelular en ausencia de inmunidad humoral.
- La endotoxina media la mayoría de las manifestaciones clínicas.

- Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales.
- La transmisión de persona a persona se produce por la aerosolización de las secreciones del tracto respiratorio.
- La incidencia más elevada de la enfermedad se da en niños menores de 1 año, en personas institucionalizadas y en pacientes con defectos en los factores terminales del complemento.
- La meningitis y la meningococcemia generalmente se deben a los serogrupos B, C e Y; la neumonía a los serogrupos Y y W135; los serogrupos A y W135 se asocian con la enfermedad en los países en vías de desarrollo.
- La enfermedad ocurre en todo el mundo, fundamentalmente en los meses secos y fríos.

Enfermedades

- Consúltese el cuadro 23.1, en el que se resumen las enfermedades clínicas.

Diagnóstico

- La tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo es sensible y específica, pero su utilidad es limitada en las muestras de sangre (generalmente hay muy pocos microorganismos presentes, salvo en las sepsis devastadoras).
- El cultivo es definitivo, pero el microorganismo es exigente y muere rápidamente si se expone al frío o a la desecación.
- Las pruebas para detectar los antígenos meningocócicos no son sensibles ni específicas.

Tratamiento, prevención y control

- Los lactantes con lactancia materna tienen inmunidad pasiva (6 primeros meses).
- Debe comenzarse el tratamiento empírico de los pacientes con sospecha de meningitis o bacteriemia con ceftriaxona; si la cepa es sensible a penicilina, se puede cambiar el tratamiento a penicilina G.
- La quimioprofilaxis de los contactos con personas aquejadas de la enfermedad consiste en la administración de rifampicina, ciprofloxacino o ceftriaxona.
- Para la inmunoprofilaxis, la vacunación es un complemento de la quimioprofilaxis; se utiliza solo para los serogrupos A, C, Y y W135; no se dispone de una vacuna eficaz para el serogrupo B; en África se ha introducido la vacunación para el serogrupo A.

Cuadro 23.1 Familia Neisseriaceae: resúmenes clínicos

Neisseria gonorrhoeae

Gonorrea: caracterizada por secreción purulenta en la localización afectada (p. ej., uretra, cuello del útero, epidídimo, próstata, recto) tras un período de incubación de 2 a 5 días.
Infecciones diseminadas: diseminación de la infección desde el aparato urinario a través de la sangre hasta la piel o las articulaciones; se caracteriza por exantema pustular con base eritematosa y artritis supurativa en las articulaciones afectadas.
Ophthalmia neonatorum: infección ocular purulenta adquirida por el neonato durante el nacimiento.

Neisseria meningitidis

Meningitis: inflamación purulenta de las meninges asociada a cefalea, signos meníngeos y fiebre; elevada tasa de mortalidad excepto con tratamiento precoz con antibióticos eficaces.
Meningococcemia: infección diseminada caracterizada por trombosis de pequeños vasos sanguíneos y afectación multiorgánica; unión de pequeñas lesiones petequiales para formar lesiones hemorrágicas de mayor tamaño.
Neumonía: forma más leve de enfermedad meningocócica caracterizada por bronconeumonía en sujetos con enfermedad pulmonar de base.

Eikenella corrodens

Heridas por mordedura del ser humano: la infección se asocia a la introducción traumática (p. ej., mordedura, lesión en la mano durante una pelea) de microorganismos bucales en tejidos profundos.
Endocarditis subaguda: infección endocárdica caracterizada por la aparición gradual de febrícula, sudoración nocturna y escalofríos.

Kingella kingae

Endocarditis subaguda: igual que en *E. corrodens.*

Tres géneros con relevancia médica se hallan en la familia Neisseriaceae: ***Neisseria, Eikenella*** y ***Kingella*** (tabla 23.1). Los restantes géneros incluidos en esta familia rara vez originan enfermedad en el ser humano y no se describen en este capítulo. El género *Neisseria* engloba 35 especies y subespecies, dos de las cuales, ***Neisseria gonorrhoeae*** y ***Neisseria meningitidis,*** son patógenas estrictas en el ser humano. Las demás especies están presentes de forma frecuente en las superficies mucosas de la orofaringe y la nasofaringe, y en algunos casos colonizan las membranas mucosas anogenitales. Las enfermedades causadas por *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* son bien conocidas y las restantes especies de *Neisseria* tienen escasa virulencia y generalmente producen infecciones oportunistas (cuadro 23.1). ***Eikenella corrodens*** y ***Kingella kingae*** colonizan la orofaringe del ser humano y son también patógenos oportunistas.

Tabla 23.1

Especies relevantes de la familia Neisseriaceae

Microorganismo	Origen histórico
Neisseria	Su nombre procede del físico alemán Albert Neisser, el cual efectuó la primera descripción del microorganismo responsable de la gonorrea
N. gonorrhoeae	*gone,* semilla; *rhoia,* flujo (flujo de semillas; en referencia a la enfermedad gonorrea)
N. meningitidis	*meningis,* cubierta del cerebro; *itis,* inflamación (inflamación de las meninges como en la meningitis)
Eikenella	Recibió su nombre de M. Eiken, quien nombró por primera vez la especie tipo de este género
E. corrodens	*corrodens,* que roe o come (en referencia al hecho de que las colonias de este microorganismo «se comen» el agar)
Kingella	Su nombre proviene de la bacterióloga estadounidense Elizabeth King

Neisseria gonorrhoeae y *Neisseria meningitidis*

Las infecciones por N. gonorrhoeae, sobre todo la gonorrea, enfermedad de transmisión sexual, se han conocido durante siglos. A pesar de la eficacia del tratamiento antibiótico, continúa siendo en la actualidad una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en Estados Unidos. La presencia de *N. gonorrhoeae* en una muestra clínica siempre se considera significativa. En cambio, las cepas de *N. meningitidis* pueden colonizar la nasofaringe de personas sanas sin producir enfermedad o pueden producir meningitis contraída en la comunidad, sepsis fulminante y rápidamente mortal o bronconeumonía. La progresión rápida desde una buena salud a una enfermedad con riesgo de muerte causa temor y pánico en las comunidades, a diferencia de la reacción a casi cualquier otro patógeno.

Fisiología y estructura

Las especies de *Neisseria* son bacterias **gramnegativas** aerobias, normalmente con forma cocoide (diámetro comprendido entre 0,6 y 1 µm), que se disponen en parejas **(diplococos)** cuyos lados adyacentes se aplanan para adoptar una morfología semejante a la de un grano de café (fig. 23.1). Todas las especies son oxidasa-positivas y casi todas sintetizan catalasa, propiedades que, junto a la morfología en la tinción de Gram, hacen posible la identificación rápida de sospecha de una cepa clínica. Generan ácido por oxidación de carbohidratos (no por fermentación), propiedad que se usaba históricamente para distinguir a las especies de *Neisseria*. Actualmente se utilizan métodos más rápidos para distinguir a estas bacterias, como la espectrometría de masas.

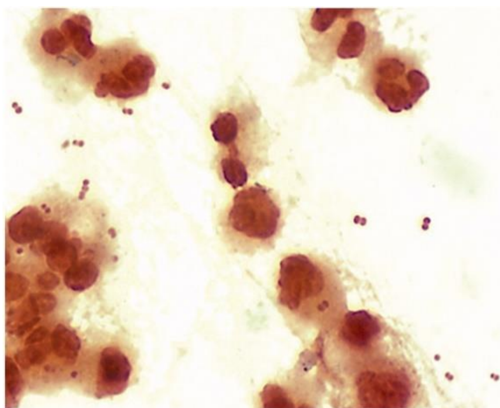


FIG. 23.1 *Neisseria meningitidis* en el líquido cefalorraquídeo. Se aprecia la distribución espacial de las parejas de cocos con sus lados adyacentes pegados, un rasgo característico de este género.

Las especies patógenas y no patógenas de *Neisseria* también pueden diferenciarse por su crecimiento en agar sangre o agar nutriente. Las bacterias no patógenas de *Neisseria* crecen en ambos medios. *N. meningitidis* crece en agar sangre y su crecimiento en agar nutriente es variable, mientras que *N. gonorrhoeae* no suele crecer en ninguno de estos medios. Las cepas de *N. gonorrhoeae* requieren cistina y una fuente de energía (p. ej., glucosa, piruvato, lactato) para crecer, y muchas cepas han de ser complementadas con medios con aminoácidos, purinas, pirimidinas y vitaminas. Por tanto, *N. gonorrhoeae* solo crece en **agar chocolate** y otros medios de cultivo enriquecidos. La temperatura óptima de crecimiento oscila entre **35 y 37 °C**, y la supervivencia de los microorganismos es escasa a temperaturas inferiores. Una atmósfera húmeda complementada con **dióxido de carbono al 5%** es necesaria para el crecimiento de *N. gonorrhoeae*, o lo favorece. Estas propiedades de crecimiento tienen importancia práctica; a menos que la muestra se procese en los medios enriquecidos adecuados no se recuperará *N. gonorrhoeae*. Aunque la naturaleza exigente de este microorganismo hace difícil su recuperación de las muestras clínicas, su transmisión por vía sexual de una persona a otra es sencilla.

La estructura de la pared celular de *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* es la habitual en las bacterias gramnegativas, ya que incluye una delgada capa de peptidoglucano entre las membranas citoplasmáticas interna y externa. El principal factor de virulencia para *N. meningitidis* es la cápsula de polisacárido. La superficie externa de *N. gonorrhoeae* no se encuentra recubierta de una verdadera cápsula de carbohidratos; sin embargo, la superficie celular de *N. gonorrhoeae* tiene una carga negativa de tipo capsular. Las diferencias antigénicas en **la cápsula de polisacárido** de *N. meningitidis* son la base para la clasificación de estas bacterias en serogrupos *in vitro* y desempeñan un papel notorio para determinar si una cepa dada causará enfermedad. En este momento se reconocen 13 serogrupos y la mayoría de las infecciones endémicas y epidémicas se relacionan con 6 serogrupos (A, B, C, X, Y y W135).

Las cepas patógenas y no patógenas de *Neisseria* poseen ***pili*** que se extienden desde la membrana citoplasmática hacia la membrana externa. Los *pili* intervienen en diversas funciones, como la unión a las células del huésped, la transferencia de material genético y la movilidad, y la presencia de estas estructuras en *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* parece revestir una gran importancia para su capacidad patógena, en parte porque los *pili* intervienen en la adhesión a las células epiteliales no ciliadas, a la vez que proporcionan un mecanismo de resistencia ante la destrucción mediada por los neutrófilos. Estos *pili* están compuestos por subunidades proteicas repetidas **(pilinas),** que tienen una región conservada en un extremo y una región hipervariable en el extremo carboxiterminal expuesto. La ausencia de inmunidad ante la reinfección por *N. gonorrhoeae* es el resultado en parte de la variación antigénica entre las pilinas, y en parte de la variación de fase en la expresión de las pilinas: ambos factores complican los intentos de desarrollar una vacuna eficaz contra la gonorrea.

En la membrana externa se localizan otras importantes familias de proteínas. Las **proteínas porinas** representan un grupo de proteínas integrales de dicha membrana que forman poros o canales para permitir el paso de nutrientes al interior de la célula y la salida de los productos de desecho. *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* poseen dos genes de porinas, *porA* y *porB*. Sus productos génicos, las **proteínas PorA y PorB,** se expresan en *N. meningitidis*, pero el gen *porA* está silenciado en *N. gonorrhoeae*. En consecuencia, PorB no constituye simplemente la principal proteína de la membrana externa de *N. gonorrhoeae* (se estima que un 60% de las proteínas de la membrana externa del gonococo), sino que ha de funcionar correctamente para permitir la supervivencia de este patógeno. Parecería una diana lógica para una vacuna; sin embargo, PorB se expresa en forma de dos clases diferentes de antígenos, PorB1A y PorB1B, y existe un gran número de variantes serológicas. Por tanto, aunque todos los gonococos expresan la proteína PorB, el gran número de antígenos y la variación antigénica de esta proteína condicionan que sea una mala diana para el desarrollo de vacunas.

PorB constituye un componente destacado de la capacidad de virulencia de *N. gonorrhoeae* porque estas proteínas interfieren en la desgranulación de los neutrófilos (es decir, la fusión del fagolisosoma que comportaría la destrucción de las bacterias intracelulares) y quizás protejan a las bacterias contra la respuesta inflamatoria del huésped. Por otra parte, la proteína PorB, junto a otras adhesinas, facilita la invasión de las células epiteliales por las bacterias. Finalmente, la expresión de algunos antígenos PorB confiere resistencia a las bacterias contra la destrucción sérica mediada por el complemento.

Las **proteínas Opa** (proteínas de opacidad) son una familia de proteínas de membrana que intervienen en la unión con las células epiteliales y las células fagocíticas, y desempeñan una destacada función en la señalización intercelular. Las cepas aisladas pueden expresar múltiples alelos de estas proteínas. Las células de *N. gonorrhoeae* que expresan las proteínas Opa tienen un aspecto opaco cuando crecen en cultivo (de ahí el origen del nombre). Las colonias opacas se recuperan con más frecuencia en pacientes con enfermedad localizada (es decir, endocervicitis, uretritis, faringitis, proctitis) y las colonias transparentes se asocian sobre todo a la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) y las infecciones diseminadas.

El tercer grupo de proteínas de la membrana externa son unas proteínas muy conservadas, las **proteínas Rmp** (proteínas de reducción modificable). Estas proteínas estimulan los anticuerpos bloqueantes que interfieren en la actividad bactericida sérica contra las neisserias patógenas.

El hierro es fundamental para el desarrollo y el metabolismo de *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. Estas neisserias patógenas son capaces de competir con el huésped humano por el hierro al **unir la transferrina de la célula del huésped** a ciertos receptores de la superficie bacteriana. Es probable que la especificidad de la unión a la transferrina humana constituya el motivo debido al cual estas especies son patógenos estrictos del ser humano. La presencia de este receptor las diferencia de las restantes bacterias, las cuales sintetizan sideróforos para quelar átomos de hierro. Igualmente, los gonococos poseen un abanico de receptores superficiales específicos para otros complejos férricos del huésped, como lactoferrina y hemoglobina.

Otro antígeno destacado de la pared celular es el **lipooligosacárido (LOS).** Se compone de lípido A y una región central del oligosacárido, pero carece del antígeno polisacárido O presente en el lipopolisacárido de la mayoría de los bacilos gramnegativos. El grupo del lípido A posee actividad de endotoxina. Tanto *N. gonorrhoeae* como *N. meningitidis* liberan de manera espontánea **porciones de la membrana externa** durante su crecimiento rápido. Estas porciones contienen LOS y proteínas de superficie, y pueden favorecer la toxicidad mediada por la endotoxina y proteger a las bacterias en fase de replicación mediante la captación de anticuerpos contra proteínas.

N. gonorrhoeae y *N. meningitidis* sintetizan una **proteasa de inmunoglobulina (Ig) A1,** la cual escinde la región bisagra de IgA1. Esta acción genera fragmentos Fc y Fab inactivos desde el punto de vista inmunitario. Algunas cepas de *N. gonorrhoeae* también son capaces de fabricar **β-lactamasa,** que puede degradar la penicilina.

Patogenia e inmunidad

Los gonococos se adhieren a las células mucosas, penetran en las células y se multiplican, y posteriormente pasan a través de ellas al espacio subepitelial, donde se produce la infección (tabla 23.2). Los *pili,* las proteínas PorB y Opa intervienen en la fijación y la penetración en las células del huésped. El LOS gonocócico estimula la respuesta inflamatoria y la liberación del **factor de necrosis tumoral α,** que es el responsable de la mayoría de los síntomas que se asocian a la enfermedad gonocócica.

Tabla 23.2

Factores de virulencia de *Neisseria gonorrhoeae*

Factor de virulencia	Efecto biológico
Pilina	Proteína que interviene en la adhesión inicial a las células humanas no ciliadas (p. ej., epitelio vaginal, trompa de Falopio y cavidad oral); interfiere en la muerte producida por los neutrófilos
Proteína Por	Proteína porina que facilita la supervivencia intracelular al evitar la fusión de los fagolisosomas en los neutrófilos
Proteína Opa	Proteína de opacidad que interviene en la adhesión firme a las células eucariotas
Proteína Rmp	Proteína de reducción modificable que protege a otros antígenos de superficie (proteína Por, lipooligosacárido) de los anticuerpos bactericidas
Proteínas que se unen a la transferrina, la lactoferrina y la hemoglobina	Intervienen en la adquisición de hierro para el metabolismo bacteriano
LOS	Lipooligosacárido que tiene actividad de endotoxina
Proteasa de IgA1	Destruye la inmunoglobulina A1 (su papel en la virulencia es desconocido)
β-lactamasa	Hidroliza el anillo β-lactámico de la penicilina

IgG3 es el principal anticuerpo de tipo IgG que se forma como respuesta a la infección gonocócica. Aunque la respuesta humoral a PorB es mínima, se detectan con facilidad anticuerpos séricos contra la pilina, la proteína Opa y el LOS. Los anticuerpos contra esta última molécula pueden activar el complemento, liberando su componente C5a, el cual ejerce un efecto quimioatrayente sobre los neutrófilos. Sin embargo, los anticuerpos IgG e IgA1 secretora dirigidos contra la proteína Rmp pueden inhibir esta respuesta humoral bactericida.

Los experimentos con cultivos de tejidos de la nasofaringe han demostrado que los meningococos se adhieren de forma selectiva a receptores específicos de las células del epitelio cilíndrico no ciliado de la nasofaringe. La presencia de la cápsula interfiere en la unión a las células epiteliales, de modo que la síntesis disminuye tras la unión. Después de la unión, los meningococos se pueden multiplicar, formando grandes agregados de bacterias ancladas en las células del huésped. A las pocas

horas de la unión, los *pili* sufren una modificación postraduccional, que lleva a la desestabilización de los agregados. Se produce así una mayor capacidad de las bacterias para penetrar en las células del huésped y liberarse en las vías respiratorias, con lo que aumenta potencialmente la transmisión de persona a persona.

La enfermedad meningocócica se presenta en pacientes que carecen de anticuerpos específicos dirigidos contra la cápsula de polisacáridos y otros antígenos bacterianos expresados. Los recién nacidos disfrutan inicialmente de la protección que les confiere la transmisión pasiva de los anticuerpos maternos. Sin embargo, a los 6 meses de edad esta inmunidad protectora se desvanece, un hecho que concuerda con la observación de que la incidencia de la enfermedad es mayor en niños menores de 2 años. La inmunidad puede estimularse mediante la colonización por *N. meningitidis* o por bacterias portadoras de antígenos con reactividad cruzada (p. ej., colonización por especies no encapsuladas de *Neisseria,* exposición al antígeno K1 de *Escherichia coli,* el cual presenta reactividad cruzada con el polisacárido capsular del grupo B). La actividad bactericida necesita también de la existencia del complemento. Se calcula que los pacientes con **defectos en C5, C6, C7 o C8** del complemento tienen un riesgo 6.000 veces superior de adquirir la enfermedad meningocócica. Aunque la inmunidad está mediada principalmente por la respuesta inmunitaria humoral, la respuesta linfocitaria a los antígenos meningocócicos está muy disminuida en los pacientes con enfermedad aguda.

Al igual que sucede con *N. gonorrhoeae,* los meningococos son internalizados en vacuolas fagocíticas, donde son capaces de evitar la muerte intracelular, replicarse y posteriormente migrar a los espacios subepiteliales. La cápsula de polisacáridos protege a *N. meningitidis* de la destrucción fagocítica. El daño vascular difuso que se asocia a las infecciones meningocócicas (p. ej., daño endotelial, inflamación de los vasos sanguíneos, trombosis, coagulación intravascular diseminada) se atribuye fundamentalmente a la acción de la **endotoxina de LOS** presente en la membrana externa.

Epidemiología

La gonorrea afecta exclusivamente al ser humano; no existe ningún otro reservorio conocido. Es la segunda enfermedad de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos (las infecciones por *Chlamydia* ocupan el primer lugar). Las tasas de infección son iguales en hombres y en mujeres, son desproporcionadamente más altas en los sujetos de raza negra que en los hispanos y los de raza blanca, y son más elevadas en el sudeste estadounidense. La incidencia máxima de la enfermedad se registra en el grupo de edades comprendidas entre 15 y 24 años. En general, la incidencia de la enfermedad ha disminuido desde 1978, aunque esta disminución se ha enlentecido desde 1996 y desde 2010 se ha producido un nuevo repunte. En 2017, se notificaron en Estados Unidos 555.608 nuevas infecciones, el número más alto de infecciones en más de 25 años. Sin embargo, incluso esta cifra tan elevada es una estimación demasiado baja de la verdadera incidencia de la enfermedad debido a que el diagnóstico y la forma de comunicar las infecciones gonocócicas son incompletos. Los estadísticos del sistema sanitario creen que las nuevas infecciones pueden duplicar el número notificado. La experiencia estadounidense también parece insignificante en comparación con la estimación de la OMS de 2012 de más de 78 millones de casos de gonorrea en todo el mundo.

N. gonorrhoeae se transmite fundamentalmente por contacto sexual. Las mujeres tienen una probabilidad del 50% de adquirir la infección después de un único contacto con un hombre infectado, mientras que los hombres presentan un riesgo de alrededor del 20% tras un único contacto con una mujer infectada. El riesgo de infección aumenta cuando la persona mantiene más relaciones sexuales con parejas infectadas. Los neonatos también presentan un riesgo de desarrollar infección cuando la madre está infectada.

El principal reservorio de gonococos son las personas con una infección asintomática. El estado de portador asintomático es más frecuente en la mujer que en el hombre. Hasta un 50% de las mujeres infectadas tiene infecciones leves o asintomáticas, mientras que la mayoría de los hombres están inicialmente sintomáticos. Los síntomas ceden generalmente en unas semanas en los individuos con enfermedad no tratada, y se establece entonces el estado de portador asintomático. La localización de la infección condiciona, igualmente, la creación del estado de portador, siendo las infecciones rectales y faríngeas más frecuentemente asintomáticas que las infecciones genitales.

La **enfermedad meningocócica endémica** está presente en todo el mundo, y las epidemias son frecuentes en los países en desarrollo. La diseminación epidémica de la enfermedad es el resultado de la introducción de una nueva cepa virulenta en una población inmunológicamente virgen. Las pandemias de la enfermedad han sido infrecuentes en los países desarrollados desde la Segunda Guerra Mundial. Por ejemplo, en Estados Unidos las tasas de enfermedad meningocócica han disminuido desde finales de la década de 1990, con la notificación de solo unos 370 casos en 2016. En cambio, se producen brotes cada 5-12 años en África subsahariana, cuya tasa de ataque puede afectar al 1% de la población. De los 13 serogrupos, casi todas las infecciones están causadas por los serogrupos A, B, C, X, Y y W135. En Europa y en todo el continente americano, los serogrupos B, C e Y predominan en meningitis o meningococcemia; el serogrupo A es responsable del 80-85% de la enfermedad en 26 países que constituyen el cinturón del África subsahariana (desde Senegal a Etiopía), y el serogrupo W135 es responsable de un brote mantenido de meningitis en Chile. Los serogrupos Y y W135 se asocian con mayor frecuencia a neumonía meningocócica.

N. meningitidis se transmite a través de las gotas respiratorias entre los contactos próximos y prolongados, como ocurre en los miembros de una familia que conviven en la misma casa o en los soldados que conviven en cuarteles. Los compañeros de clase y el personal sanitario no se consideran contactos estrechos, y no tienen un riesgo significativamente más alto de adquirir la enfermedad a no ser que estén en contacto directo con las secreciones respiratorias de una persona infectada.

El ser humano constituye el único portador natural de *N. meningitidis*. Los estudios de los portadores asintomáticos de *N. meningitidis* han puesto de manifiesto una gran variabilidad en su prevalencia, desde menos del 1% hasta casi el 40%. Las tasas de portadores orales y nasofaríngeos son más elevadas en los niños en edad escolar y en los adultos jóvenes, en las poblaciones socioeconómicas desfavorecidas (debido a la transmisión horizontal de una persona a otra en áreas con hacinamiento), y no presenta variación estacional, aunque la enfermedad es más frecuente en los meses fríos y secos del año. El estado de portador es generalmente transitorio, y desaparece cuando se desarrollan anticuerpos específicos. La enfermedad es más frecuente en los niños menores de 1 año, con un segundo pico en la adolescencia. Los sujetos inmunodeprimidos, los ancianos y los que residen en poblaciones cerradas (p. ej., cuarteles, prisiones) son propensos a la infección durante las epidemias.

Enfermedades clínicas

Neisseria gonorrhoeae

Gonorrea

La infección genital en el hombre se restringe principalmente a la **uretra** (v. cuadro 23.1). Después de 2 o 5 días de incubación aparecen un exudado uretral purulento (fig. 23.2) y disuria. La práctica totalidad de los hombres infectados tienen síntomas agudos. Aunque las complicaciones son infrecuentes, pueden darse epididimitis, prostatitis y abscesos periuretrales. El principal sitio de infección en las mujeres es el cuello uterino, debido a que las bacterias infectan las células del epitelio cilíndrico del endocérvix. El microorganismo no puede infectar a las células del epitelio escamoso que recubre la vagina de las mujeres después de la pubertad. Las pacientes sintomáticas experimentan generalmente flujo vaginal, disuria y dolor abdominal. En una proporción de entre el 10 y el 20% de las mujeres se observa infección ascendente, como salpingitis, abscesos tuboováricos y EPI. Aunque la infección inicial en muchas mujeres es asintomática, tienen un riesgo mayor de EPI, embarazos ectópicos, infertilidad, artritis destructiva e infecciones diseminadas.



FIG. 23.2 Secreción uretral purulenta en un hombre aquejado de uretritis. (De Morse, S.A., Ballard, R.C., Holmes, K.K., et al., 2010. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS,* fourth ed. Saunders, London, UK.)

Gonococcemia

Las infecciones diseminadas con **septicemia** e **infecciones de la piel y de las articulaciones** se observan en el 1-3% de las mujeres infectadas, y en un porcentaje mucho menor de los hombres infectados (caso clínico 23.1). La mayor proporción de infecciones diseminadas en mujeres se debe a las numerosas infecciones asintomáticas que permanecen sin tratar en esta población. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad diseminada son fiebre, artralgias migratorias, artritis supurativa de las muñecas, las rodillas y los tobillos y un exantema pustular sobre una base eritematosa (fig. 23.3) en las extremidades, pero no en la cabeza ni en el tronco. *N. gonorrhoeae* es una de las causas más importantes de **artritis purulenta** en adultos.

Caso clínico 23.1 Artritis gonocócica

La artritis gonocócica es una presentación frecuente de la infección diseminada por *Neisseria gonorrhoeae*. Fam y cols. (*Can Med Assoc J* 108:319-325, 1973) describieron seis pacientes con esta enfermedad, incluido el siguiente caso de presentación típica. Una mujer de 17 años fue ingresada en el hospital por un cuadro de 4 días de evolución con fiebre, malestar, escalofríos, dolor de garganta, exantema cutáneo y poliartralgias. La paciente era sexualmente activa y refería antecedentes de secreciones vaginales abundantes amarillentas de 5 semanas de evolución, que no fueron tratadas. En el momento de la valoración, la paciente tenía lesiones cutáneas maculopapulosas eritematosas en el antebrazo, el muslo y el tobillo e inflamación aguda de las articulaciones metacarpofalángicas, de la muñeca, de la rodilla, del tobillo y de la parte media del tarso. Tenía leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación. Los cultivos cervicales fueron positivos para *N. gonorrhoeae,* pero los hemocultivos y los cultivos del exudado de las lesiones cutáneas y del líquido sinovial fueron estériles. El diagnóstico fue gonorrea diseminada con poliartritis y recibió tratamiento con buena respuesta con penicilina G durante 2 semanas. Este caso ilustra las limitaciones del cultivo en las infecciones diseminadas y la utilidad de una anamnesis detallada.



FIG. 23.3 Lesiones cutáneas de la infección gonocócica diseminada. Lesiones clásicas de gran tamaño con una lesión central necrótica de color grisáceo sobre una base eritematosa. (De Morse, S.A., Ballard, R.C., Holmes, K.K., et al., 2010. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS,* fourth ed. Saunders, London, UK.)

Otros síndromes producidos por *N. gonorrhoeae.*

Otras enfermedades que se asocian con *N. gonorrhoeae* son la perihepatitis **(síndrome de Fitz-Hugh-Curtis),** la conjuntivitis purulenta (fig. 23.4), fundamentalmente en los recién nacidos por vía vaginal (*ophthalmia neonatorum* u oftalmía gonocócica), la gonorrea anorrectal en los hombres homosexuales y la faringitis.



FIG. 23.4 Oftalmía gonocócica del neonato. Se aprecia un notable edema, eritema y secreción purulenta en el párpado. La tinción de Gram de un frotis revelaría la presencia de un gran número de microorganismos y células inflamatorias. (De Morse, S.A., Ballard, R.C., Holmes, K.K., et al., 2010. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS,* fourth ed. Saunders, London, UK.)

Neisseria meningitidis

Meningitis

La enfermedad empieza generalmente de forma brusca con cefalea, signos meníngeos y fiebre. Sin embargo, los niños muy pequeños pueden tener solo signos inespecíficos, como fiebre y vómitos. La mortalidad se aproxima al 100% en los pacientes no tratados, pero es menor del 10% en aquellos en los que se inicia precozmente un tratamiento antibiótico adecuado. La incidencia de secuelas neurológicas es baja, y las deficiencias auditivas y la artritis son las más frecuentes.

Meningococcemia

La septicemia (meningococcemia), con o sin meningitis, es una enfermedad que pone en peligro la vida (caso clínico 23.2). La trombosis de los pequeños vasos y la afectación multiorgánica son los rasgos clínicos característicos. Son frecuentes las petequias de pequeño tamaño en el tronco y las extremidades inferiores, que pueden unirse para formar lesiones hemorrágicas más grandes (fig. 23.5). Puede seguirse de coagulación intravascular diseminada devastadora con *shock,* junto con destrucción bilateral de las glándulas suprarrenales **(síndrome de Waterhouse-Friderichsen).** También se ha observado una forma crónica más leve de septicemia. La bacteriemia puede persistir durante días o semanas, y los únicos signos de infección son la presencia de febrícula, artritis y lesiones petequiales. La respuesta al tratamiento antibiótico en pacientes con esta forma de la enfermedad suele ser excelente.

Caso clínico 23.2 Enfermedad meningocócica

Gardner (*N Engl J Med* 355:1466-1473, 2006) describió el caso de un hombre de 18 años previamente sano, que consultó en urgencias de un hospital local por la súbita aparición de fiebre y cefaleas. Tenía una temperatura alta (40 °C), taquicardia (pulso 140 lpm) e hipotensión (presión arterial 70/40 mmHg). Mostraba petequias en el tórax. Aunque no se describe el resultado del cultivo del líquido cefalorraquídeo, se demostró *Neisseria meningitidis* en los hemocultivos del paciente. A pesar de la rápida administración de antibióticos y otras medidas de soporte, la situación del paciente se deterioró con rapidez y falleció a las 12 horas del ingreso hospitalario. Este paciente ilustra la rápida progresión de la enfermedad meningocócica, incluso en adultos jóvenes sanos.



FIG. 23.5 Lesiones cutáneas en un paciente con meningococcemia. Obsérvese que las lesiones petequiales se han unido y han formado bullas hemorrágicas.

Otros síndromes producidos por *N. meningitidis*.

Otras infecciones producidas por *N. meningitidis* son neumonía, artritis y uretritis. La neumonía meningocócica generalmente viene precedida de una infección del aparato respiratorio. Los síntomas son tos, dolor torácico, crepitantes, fiebre y escalofríos. En la mayoría de los pacientes se observan indicios de faringitis. El pronóstico de los pacientes aquejados de neumonía meningocócica es bueno.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

La **tinción de Gram** es muy sensible (más del 90%) y específica (98%) para detectar las infecciones gonocócicas en hombres con uretritis purulenta. Sin embargo, su sensibilidad para detectar la infección en los hombres asintomáticos es igual o menor al 60%. Esta prueba también es relativamente insensible en la detección de la cervicitis gonocócica tanto en mujeres sintomáticas como asintomáticas, aunque se considera fiable un resultado positivo si una persona con experiencia visualiza diplococos gramnegativos en los leucocitos polimorfonucleares. Por tanto, los resultados negativos de la tinción de Gram en mujeres y en hombres asintomáticos se deben confirmar.

La tinción de Gram también es útil en el diagnóstico precoz de la artritis purulenta, pero carece de sensibilidad y especificidad para la detección de *N. gonorrhoeae* en los pacientes con lesiones cutáneas, infecciones anorrectales o faringitis. Las especies comensales de *Neisseria* en la orofaringe y las bacterias morfológicamente parecidas que residen en el aparato digestivo se pueden confundir con *N. gonorrhoeae*.

N. meningitidis se observa con facilidad en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes aquejados de meningitis (v. fig. 23.1), excepto cuando el paciente haya recibido tratamiento antimicrobiano antes de recoger la muestra. Casi todos los individuos con bacteriemia por otros microorganismos portan un número tan bajo de neisserias en sangre que la tinción de Gram carece de utilidad. Por el contrario, los pacientes con enfermedad meningocócica devastadora suelen presentar un gran número de microorganismos en sangre, los cuales se revelan al aplicar la tinción de Gram a los leucocitos de sangre periférica.

Detección de antígenos

Las pruebas antigénicas para la detección de *N. gonorrhoeae* son menos sensibles que los cultivos o las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) y no se recomiendan salvo que se realicen como pruebas de confirmación en muestras negativas. Antes se utilizaban de forma generalizada pruebas comerciales para detectar los antígenos capsulares de *N. meningitidis* en el LCR, la sangre y la orina (lugares en los que se excretan los antígenos), pero en estos últimos años han caído en desuso porque estas pruebas son menos sensibles que la tinción con Gram y pueden producirse resultados falsos positivos, sobre todo en las muestras de orina.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Las NAAT específicas de *N. gonorrhoeae* fueron unas de las primeras pruebas moleculares introducidas en los laboratorios clínicos y en la actualidad son el patrón de oro diagnóstico. Se dispone de análisis de NAAT combinados para *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia* y han reemplazado a los cultivos o a otras pruebas diagnósticas en la mayoría de los laboratorios. Las pruebas que utilizan los análisis actuales son rápidas (resultados disponibles en 1-2 horas), sensibles y generalmente específicas. En la actualidad, se están desarrollando NAAT muy rápidas (menos de 10 min) para su uso en el punto de asistencia y deberían introducirse en los próximos años. Cuando esto suceda, modificará drásticamente el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. El principal problema de los NAAT es que no permite monitorizar la resistencia antibiótica de los patógenos identificados.

Cultivo

N. gonorrhoeae se puede aislar fácilmente a partir de muestras genitales cuando se obtienen y procesan de manera cuidadosa (fig. 23.6). Debido a que otros microorganismos comensales colonizan normalmente las superficies mucosas, todas las muestras genitales, rectales y faríngeas se deben inocular tanto en **medios selectivos** (p. ej., medio de Thayer-Martin modificado) como en **medios no selectivos** (p. ej., agar chocolate). Los medios selectivos inhiben el crecimiento de los microorganismos contaminantes. Sin embargo, se debe utilizar también un medio no selectivo debido a que algunas cepas gonocócicas son inhibidas por la vancomicina presente en la mayoría de los medios selectivos. El desarrollo de estos microorganismos se ve dificultado, igualmente, por los ácidos grasos y por los restos de metales presentes en los hidrolizados de peptona y agar de los medios de laboratorio habituales (p. ej., agar sangre, agar nutritivo). Los gonococos mueren muy rápidamente si las muestras no se procesan con celeridad. Por tanto, se debe evitar la desecación y las bajas temperaturas por medio de la inoculación directa de la muestra en un medio atemperado en el momento en que se recoge la muestra.

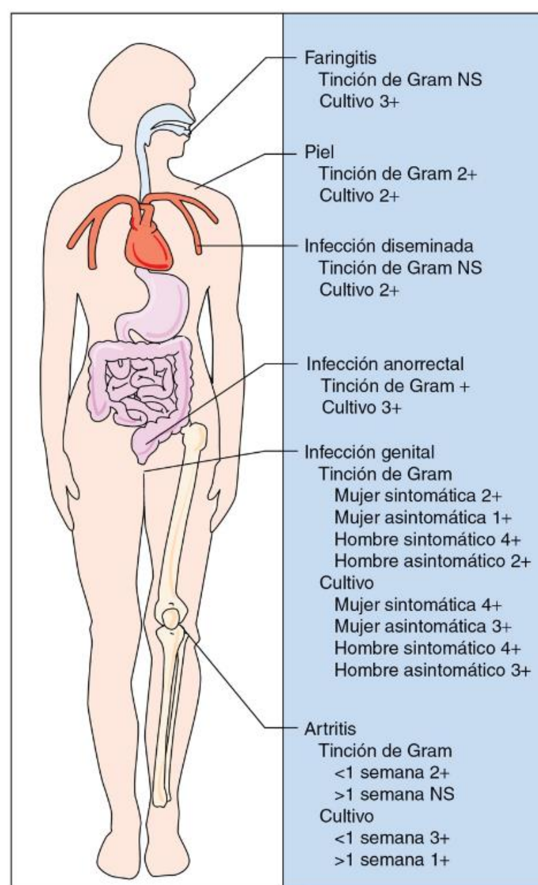


FIG. 23.6 Detección de laboratorio de *Neisseria gonorrhoeae*. *NS*, no específico o sensible.

El endocérvix se debe exponer de forma correcta con el fin de garantizar la obtención de una muestra adecuada. Aunque pueden recuperarse bacterias del exudado endocervical presente en la vagina, las muestras vaginales no son idóneas en las mujeres asintomáticas. Aunque el endocérvix es la zona más frecuente de infección en las mujeres, los cultivos rectales pueden ser las únicas muestras positivas en mujeres portadoras de infecciones asintomáticas, lo mismo que sucede en los hombres homosexuales o bisexuales. En los pacientes con enfermedad diseminada, los hemocultivos suelen obtener resultados positivos para los gonococos únicamente durante la primera semana de la infección. Además, las muestras de sangre han de ser procesadas de un modo determinado con el fin de asegurar la recuperación correcta de los gonococos, debido a que los complementos presentes en los medios de los hemocultivos pueden ser tóxicos para *Neisseria*. Los cultivos de muestras de las articulaciones infectadas son positivos para el microorganismo si las muestras se recogen en el momento en que aparece la artritis, pero generalmente los cultivos de muestras de piel son negativos.

Por lo general, *N. meningitidis* abunda en el LCR, la sangre y el esputo. Aunque el microorganismo se inhibe por los factores tóxicos presentes en el medio y el anticoagulante de los hemocultivos, este condicionante parece ser menos importante que en el caso de *N. gonorrhoeae*. Se deben procesar de forma cuidadosa las muestras de LCR y sangre, ya que las cepas bacterianas causantes de la enfermedad diseminada son más virulentas y suponen un riesgo de seguridad para los técnicos de laboratorio.

Identificación

Las especies patógenas de *Neisseria* se identifican de manera preliminar por el aislamiento de diplococos gramnegativos oxidasa-positivos que crecen en un medio de agar sangre chocolate o en medios selectivos para las especies patógenas de *Neisseria*. La identificación definitiva se basa en el patrón de la oxidación de los carbohidratos y otras pruebas seleccionadas, como la espectrometría de masas mediante desorción/ionización con láser asistida por matriz.

Tratamiento, prevención y control

Tradicionalmente la penicilina ha constituido el antibiótico de elección en el tratamiento de la gonorrea; sin embargo, no se utiliza en la actualidad debido a que la concentración del fármaco necesaria para destruir las células «susceptibles» se ha elevado de manera gradual y la resistencia franca es actualmente frecuente. También se ha vuelto prevalente la resistencia a tetraciclinas y ciprofloxacino, por lo que ninguno de estos antibióticos se recomienda para el tratamiento. Actualmente, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos recomiendan una terapia dual con **ceftriaxona** y azitromicina. La resistencia a ambos antibióticos se ha observado a nivel mundial; sin embargo, la combinación sigue siendo eficaz, aunque no se sabe durante cuánto tiempo se mantendrá así.

Los principales esfuerzos para frenar la epidemia de gonorrea comprenden la educación, una detección precoz y el control y seguimiento de los contactos sexuales. Es importante darse cuenta de que la gonorrea es una enfermedad significativa. Las infecciones crónicas pueden llevar a esterilidad, y las infecciones asintomáticas perpetúan el reservorio de la enfermedad y llevan a una mayor incidencia de infecciones diseminadas. Para proteger a los recién nacidos de las infecciones gonocócicas oculares (oftalmía del neonato) se emplea de modo habitual la quimioprofilaxis con nitrato de plata al 1%, y pomadas oculares con 1% de tetraciclina o 0,5% de eritromicina; sin embargo, es ineficaz el empleo profiláctico de antibióticos para prevenir la enfermedad genital y no se recomienda. Aunque existe un gran interés en desarrollar una vacuna contra ***N. gonorrhoeae,*** **no se dispone de ninguna vacuna en la actualidad.** No se conoce adecuadamente la inmunidad frente a la infección por *N. gonorrhoeae*. Se pueden detectar anticuerpos contra los antígenos de los *pili,* así como contra las proteínas Por y el LOS. Sin embargo, las personas con promiscuidad sexual suelen padecer múltiples reinfecciones. Esta falta de inmunidad protectora se explica en parte por la diversidad antigénica de las cepas gonocócicas. La región variable del extremo carboxiterminal de las pilinas es la porción inmunodominante de la molécula. Los anticuerpos que se producen contra esta región protegen de la reinfección por una cepa homóloga, pero la protección cruzada contra una cepa heteróloga es incompleta. Esta diversidad antigénica explica también la falta de eficacia de las vacunas que se han desarrollado contra las pilinas.

Inicialmente se debe utilizar cefotaxima o ceftriaxona para tratar las infecciones por *N. meningitidis*. Si se demuestra que el microorganismo es sensible a la penicilina, se puede cambiar el tratamiento a penicilina G. Se recomienda la quimioprofilaxis para los contactos con exposición significativa a pacientes con enfermedad meningocócica (definida como los individuos con exposición directa a las secreciones respiratorias o más de 8 horas de contacto próximo con el paciente). En la actualidad se recomiendan para la profilaxis la rifampicina, el ciprofloxacino o la ceftriaxona.

No es efectiva la erradicación con antibióticos de *N. meningitidis* en el grupo de portadores sanos. Por este motivo, la prevención de la enfermedad se ha centrado en el refuerzo de la inmunidad por medio del empleo de vacunas dirigidas contra los serogrupos que con mayor frecuencia se asocian con la enfermedad. En la actualidad hay dos vacunas tetravalentes eficaces contra los serogrupos A, C, Y y W135 en Estados Unidos: una vacuna de polisacárido y una vacuna conjugada de polisacárido-proteína. Se recomienda la vacuna conjugada a todos los adolescentes de 11 o 12 años con una dosis de recuerdo a los 16. Otros adultos con riesgo alto de enfermedad meningocócica también deben vacunarse con la vacuna tetravalente. Por desgracia, el polisacárido del grupo B es un débil inmunógeno y está relacionado antigénicamente con un polisacárido en tejidos neurológicos humanos. En diciembre de 2010 se comercializó con éxito en África una vacuna conjugada del meningococo A y se observó una disminución de la incidencia de meningitis en regiones en las que se usó la vacuna. En 2016, la vacuna estaba introducida en 16 de los 26 países pretendidos en el cinturón africano de la meningitis, con la eliminación de las epidemias meningocócicas por el serogrupo A. En la actualidad, las epidemias en esos países se deben sobre todo a los serogrupos C y W.

Otras especies de *Neisseria*

Las especies de *Neisseria* como *N. sicca* y *N. mucosa* se desarrollan como microorganismos comensales en la orofaringe. Estos microorganismos se han visto implicados en casos aislados de meningitis, osteomielitis y endocarditis, así como en infecciones broncopulmonares, otitis media aguda o sinusitis agudas. No se conoce la verdadera incidencia de las infecciones respiratorias producidas por estos microorganismos debido a que la mayoría de las muestras presenta contaminación por las secreciones orales. Sin embargo, la presencia de un gran número de diplococos gramnegativos asociados con células inflamatorias en una muestra respiratoria recogida de forma correcta respaldaría el papel etiológico de estos microorganismos. La mayoría de las cepas de *N. sicca* y *N. mucosa* es sensible a la penicilina, aunque se han visto resistencias de bajo valor relacionadas con una alteración de una proteína de unión a la penicilina (p. ej., PBP_2).

Eikenella corrodens

A principios de la década de 1960, los trabajadores de los CDC clasificaron un grupo de bacilos gramnegativos pequeños y de crecimiento exigente como miembros del grupo HB (llamados así por el primer paciente infectado por la cepa inicial). Los microorganismos se dividieron posteriormente en el subgrupo HB-1 (conocido ahora como *E. corrodens*), el subgrupo HB-2 (*Aggregatibacter [Haemophilus] aphrophilus*) y los subgrupos HB-3 y HB4 (*A. [Actinobacillus] actinomycetemcomitans;* v. cap. 24). Además de ser morfológicamente parecidos, estos microorganismos colonizan la orofaringe del ser humano y, en el seno de una enfermedad cardíaca preexistente, pueden producir una endocarditis bacteriana subaguda.

E. corrodens es un bacilo gramnegativo inmóvil no esporulado, anaerobio facultativo de un tamaño intermedio (0,2 × 2 µm). El microorganismo recibe su nombre de Eiken, quien describió la bacteria y observó la capacidad del microorganismo para hacer un hueco o «corroer» el agar. *E. corrodens* es un habitante normal de las vías respiratorias superiores del ser humano, pero resulta difícil de detectar a no ser que se usen medios de cultivo selectivos debido a sus exigentes requerimientos de crecimiento. Es un patógeno oportunista que produce infecciones en pacientes que están inmunodeprimidos o tienen enfermedades o traumatismos de la cavidad oral. *E. corrodens* se aísla con mayor frecuencia en el marco de las **mordeduras humanas** o de lesiones por puñetazos. Otras infecciones son la endocarditis, la sinusitis, la meningitis, los abscesos cerebrales, la neumonía y los abscesos pulmonares. Debido a que la mayoría de las infecciones se origina en la orofaringe, es frecuente que en los cultivos esté presente una mezcla polimicrobiana de bacterias aerobias y anaerobias.

Al tratarse de un microorganismo exigente y de crecimiento lento, *E. corrodens* necesita dióxido de carbono al 5 o al 10% para crecer. Se observan colonias pequeñas (0,5 a 1 mm) tras 48 horas de incubación en agar sangre o agar chocolate, pero el microorganismo crece mal o no lo hace en absoluto en los medios selectivos para bacilos gramnegativos. La capacidad de horadar el agar es una propiedad diferencial útil, pero menos de la mitad de las cepas muestra este rasgo. El microorganismo produce también un olor característico a lejía. Por tanto, la identificación preliminar del microorganismo se puede hacer si se observa que un bacilo gramnegativo de crecimiento lento horada el agar sangre y produce un olor similar al de la lejía. *E. corrodens* es sensible a la penicilina (raro en una bacteria gramnegativa), la ampicilina, las cefalosporinas de amplio espectro, las tetraciclinas y las fluoroquinolonas, pero es resistente a la oxacilina, las cefalosporinas de primera generación, la clindamicina, la eritromicina y los aminoglucósidos. Por tanto, *E. corrodens* es resistente a muchos de los antibióticos que se seleccionan de forma empírica para tratar las infecciones de las mordeduras.

Kingella kingae

Las especies de *Kingella* son cocobacilos gramnegativos que morfológicamente se parecen a las especies de *Neisseria,* y que residen en la orofaringe del ser humano. Las bacterias son anaerobias facultativas, fermentan los carbohidratos y tienen necesidades de crecimiento exigentes. *K. kingae,* la especie que se aísla con mayor frecuencia, ha sido fundamentalmente responsable de artritis séptica en niños y de endocarditis en pacientes de todas las edades. Debido a que este microorganismo crece lentamente, su detección en muestras clínicas puede requerir un período de incubación de al menos 3 días. La mayoría de las cepas son sensibles a los antibióticos β-lactámicos, como la penicilina, a las tetraciclinas, a la eritromicina, a las fluoroquinolonas y a los aminoglucósidos.

Bibliografía

Blank S, Daskalakis D. Neisseria gonorrhoeae—rising infection rates, dwindling treatment options. *N Eng J Med*. 2018;379:1795–1797.

Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al. Changes in Neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2010;50:184–191.

Gardner P. Clinical practice: prevention of meningococcal disease. *N Eng J Med*. 2006;355:1466–1473.

Harrison L. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50:S37–S44.

Milonovich L. Meningococcemia: epidemiology, pathophysiology, and management. *J Pediatr Health Care*. 2007;21:75–80.

Newman L, Rowley J, Hoom S, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0143304.

Quagliarella V. Dissemination of *Neisseria meningitidis*. *N Eng J Med*. 2011;364:1573–1575.

Schielke S, Frosch M, Kurzai O. Virulence determinants involved in differential host niche adaptation of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Med Microbiol Immunol*. 2010;199:185–196.

Stephens D. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:3–14.

Winstead JM, McKinsey DS, Tasker S, et al. Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years. *Clin Infect Dis*. 2000;30:87–94.

Estudio de un caso y preguntas

Una profesora de 22 años fue trasladada al servicio de urgencias con antecedentes de 2 días de evolución de cefalea y fiebre. El día de su ingreso, la paciente no había acudido a la escuela ni había llamado para dar una explicación. Al enterarse de esto, la madre de la profesora fue a su apartamento, donde encontró a la paciente en la cama, confusa y muy agitada. Cuando llegó a urgencias, la paciente estaba semiinconsciente. Tenía lesiones purpúricas en el tronco y en los brazos. El análisis del LCR mostró 380 células/mm^3 (93% de leucocitos polimorfonucleares), y una concentración de proteínas de 220 mg/dl y de glucosa de 32 mg/dl. La tinción de Gram del LCR reveló la presencia de numerosos diplococos gramnegativos, y este mismo microorganismo se aisló en la sangre y en el LCR. La paciente falleció a pesar del inicio precoz del tratamiento con penicilina.

1. ¿Cuál es el microorganismo que con mayor frecuencia es responsable de esta enfermedad fulminante? ¿Cuál es el origen más probable de dicho microorganismo?
2. ¿A qué personas se les debe administrar quimioprofilaxis? ¿Cuáles son los criterios para administrar esta quimioprofilaxis?
3. ¿Qué otras enfermedades produce este microorganismo?
4. ¿Qué factores de virulencia se han asociado a otras especies bacterianas de este género?

24: *Haemophilus* y bacterias relacionadas

Un niño de 10 años estaba practicando lanzamientos de béisbol con un amigo. En un intento no pudo recoger la pelota y tuvo que correr al jardín de su vecino para recuperarla. Ese movimiento despertó al perro del vecino, que le ladró y le mordió en una pierna. La mordedura le desgarró la piel sin herir de consideración al niño. Corrió de vuelta con su amigo y siguió lanzando la pelota sin preocuparse mucho por la mordedura. Dos días más tarde la herida se volvió eritematosa y dolorosa, con un exudado seroso. Su madre lo llevó al departamento de urgencias del hospital local donde se obtuvieron muestras para cultivo y se instauró tratamiento antibiótico. Al día siguiente, el laboratorio comunicó que se había aislado un bacilo gramnegativo que a la postre se identificó como *Pasteurella multocida*, un miembro de la familia Pasteurellaceae, que es un grupo heterogéneo de pequeños bacilos gramnegativos.

1. ¿Cuál es la infección que se asocia con más frecuencia a *Haemophilus influenzae* tipo b, *Aggregatibacter* y *Pasteurella*?
2. ¿Por qué es infrecuente en Estados Unidos la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b?
3. ¿Por qué la detección del polisacárido capsular (es decir, polirribitol fosfato, o PRP) en *H. influenzae* tiene un valor limitado?
4. ¿Cuál es el tratamiento de elección de las infecciones por *Pasteurella*?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Haemophilus

Palabras clave

Cocobacilos, tipo b, PRP, chancroide, meningitis, vacuna.

Biología y virulencia

- Bacilos o cocobacilos gramnegativos pleomorfos de pequeño tamaño.
- Anaerobios facultativos, fermentadores.
- La mayoría de las especies necesita factor X y V, o ambos, para su crecimiento.
- *H. influenzae* se subdivide en grupos serológicos (tipos a hasta f) y bioquímicos (biotipos I a VIII).
- *H. influenzae* tipo b es el más virulento desde el punto de vista clínico (su cápsula contiene PRP).
- *Haemophilus* se adhiere a las células huéspedes a través de *pili* y de estructuras no pilosas.

Epidemiología

- *Haemophilus* coloniza normalmente al ser humano, aunque las especies encapsuladas, en especial *H. influenzae* tipo b, son componentes poco frecuentes de la microflora normal.
- La enfermedad producida por *H. influenzae* tipo b representaba fundamentalmente un proceso pediátrico; se ha erradicado en las poblaciones vacunadas.
- La enfermedad por *H. ducreyi* es infrecuente en Estados Unidos.
- A excepción de *H. ducreyi,* que se transmite por contacto sexual, la mayoría de las infecciones por *Haemophilus* se produce a partir de la propia flora bucofaríngea del individuo (infecciones endógenas).
- Los pacientes con mayor riesgo de padecer la enfermedad son aquellos con concentraciones inadecuadas de anticuerpos protectores, los que presentan una reducción del complemento y los que se han sometido a una esplenectomía.

Enfermedades

- Consúltese en la tabla 24.2 el resumen de las enfermedades.

Diagnóstico

- La microscopia es una prueba sensible para detectar *H. influenzae* en el líquido cefalorraquídeo, el líquido sinovial y las muestras de vías respiratorias inferiores, pero no en otras localizaciones.
- El cultivo se lleva a cabo en agar chocolate.
- Las pruebas antigénicas son específicas para *H. influenzae* tipo b; por tanto, estas pruebas son arreactivas en las infecciones por otros microorganismos.

Tratamiento, prevención y control

- Las infecciones por *Haemophilus* se tratan con cefalosporinas de amplio espectro, amoxicilina, azitromicina, doxiciclina o fluoroquinolonas; se debe documentar la sensibilidad a la amoxicilina.
- La vacunación activa con vacunas conjugadas con PRP permite prevenir la mayoría de las infecciones por *Haemophilus* tipo b.

PRP, fosfato de polirribitol.

Los tres géneros más importantes de la familia Pasteurellaceae son ***Haemophilus, Aggregatibacter*** y ***Pasteurella*** (tabla 24.1), y son responsables de una amplia gama de enfermedades (cuadro 24.1). Los miembros de esta familia son bacilos gramnegativos pequeños (0,2 a 0,3 por 1 a 2 µm), anaerobios facultativos. La mayoría tiene necesidades de crecimiento exigentes y precisa medios enriquecidos para su aislamiento. Las especies pertenecientes al género *Haemophilus,* y en particular *H. influenzae,* son los patógenos más frecuentes en esta familia y serán el centro de interés de este capítulo (tabla 24.2).

Tabla 24.1

Pasteurellaceae relevantes

Microorganismo	Origen histórico
Haemophilus	*haemo,* sangre; *philos,* amante («amante de la sangre»; requiere sangre para crecer en los medios de agar)
H. influenzae	Inicialmente se pensó que producía gripe
H. aegyptius	*aegyptius,* egipcio (observado por Robert Koch en el año 1883 en exudados de sujetos egipcios afectados por conjuntivitis)
H. ducreyi	Recibe su nombre del microbiólogo Ducrey, quien aisló por primera vez este microorganismo
Aggregatibacter	*aggregare,* juntarse; *bacter,* bacilo bacteriano: bacteria en forma de bacilo que forma agregados
A. actinomycetemcomitans	*comitans,* acompañante («acompañando a un actinomiceto»; las cepas se asocian con frecuencia a *Actinomyces*)
A. aphrophilus	*aphros,* espuma; *philos,* amante («amante de la espuma»)
Pasteurella	Recibe su nombre de Louis Pasteur
P. multocida	*multus,* muchos; *cidus,* matar («que mata a muchos»; patógeno para un gran número de especies de animales)
P. canis	*canis,* perro (aislado de la cavidad bucal del perro)

Cuadro 24.1 Pasteurellaceae: resúmenes clínicos

Haemophilus influenzae

Meningitis: enfermedad que afecta principalmente a niños no vacunados; se caracteriza por fiebre, cefalea intensa y signos sistémicos.
Epiglotitis: proceso que afecta fundamentalmente a niños no vacunados; se caracteriza por una fase inicial con faringitis, fiebre y dificultades respiratorias que evoluciona a celulitis e inflamación de los tejidos supraglóticos, y es posible la obstrucción de las vías respiratorias.
Neumonía: inflamación y consolidación de los pulmones observada principalmente en ancianos con un trastorno pulmonar crónico de base; suele deberse a cepas no tipables.

Haemophilus aegyptius

Conjuntivitis: una conjuntivitis purulenta aguda («ojo rosa»).

Haemophilus ducreyi

Chancroide: enfermedad de transmisión sexual caracterizada por una pápula dolorosa a la palpación con una base eritematosa que se transforma en una ulceración dolorosa con linfadenopatía asociada.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Endocarditis: responsable de una forma subaguda de endocarditis en sujetos con lesiones subyacentes en la válvula cardíaca.

Aggregatibacter aphrophilus

Endocarditis: idéntico a *A. actinomycetemcomitans.*

Pasteurella multocida

Herida por mordedura: la manifestación más frecuente es la infección de una mordedura por un gato o perro; resulta especialmente frecuente en las mordeduras producidas por gatos, ya que las heridas son profundas y difíciles de desinfectar.

Tabla 24.2

Especies de *Haemophilus* asociadas a enfermedad en el ser humano

Especies	Enfermedades fundamentales	Frecuencia
H. influenzae	Neumonía, sinusitis, otitis, meningitis, epiglotitis, celulitis, bacteriemia	Frecuente en todo el mundo; infrecuente en Estados Unidos
H. aegyptius	Conjuntivitis	Infrecuente
H. ducreyi	Chancroide	Infrecuente en Estados Unidos
H. parainfluenzae	Bacteriemia, endocarditis, infecciones oportunistas	Rara
H. haemolyticus	Infecciones oportunistas	Rara
H. parahaemolyticus	Infecciones oportunistas	Rara

Haemophilus

Los microorganismos de *Haemophilus* son bacilos gramnegativos pequeños, en ocasiones pleomórficos, que se encuentran en las mucosas de las personas (fig. 24.1). ***H. influenzae*** es la especie que se asocia con mayor frecuencia a enfermedad, aunque la introducción de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b ha reducido espectacularmente la incidencia de la enfermedad, en particular en la población pediátrica. ***H. aegyptius*** es una causa importante de conjuntivitis aguda purulenta. ***H. ducreyi*** es el agente etiológico conocido de la enfermedad de transmisión sexual **chancro blando** o **chancroide.** Los restantes miembros del género se suelen aislar en las muestras clínicas (p. ej., *H. parainfluenzae* representa la especie más frecuente en la cavidad bucal), aunque rara vez son patógenos y fundamentalmente originan infecciones oportunistas.

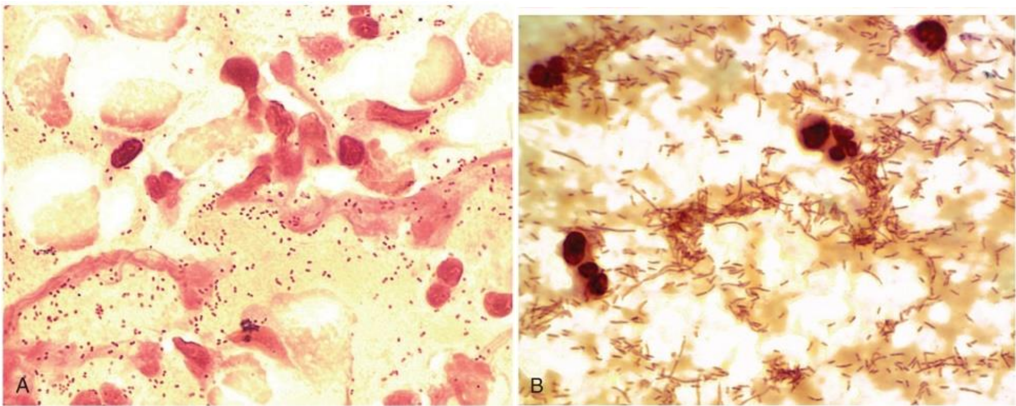


FIG. 24.1 Tinciones de Gram de *Haemophilus influenzae*. (A) Pequeños cocobacilos observados en el esputo de un paciente aquejado de neumonía. (B) Formas pleomorfas delgadas observadas en un niño africano de 1 año no vacunado con una meningitis devastadora y que recibió una dosis inicial de ampicilina.

Fisiología y estructura

La mayoría de las especies de *Haemophilus* necesita medios complementados con los siguientes factores estimulantes del crecimiento: 1) **hemina** (también conocida como **factor X** por «factor desconocido»), y 2) **nicotinamida adenina dinucleótido** (**NAD,** también llamado **factor V** por «vitamina»). Aunque estos dos factores están presentes en los medios enriquecidos con sangre, el agar sangre de carnero se debe calentar ligeramente con el fin de destruir los inhibidores del factor V. Por este motivo, el agar sangre calentado («chocolate») se usa para el aislamiento de *H. influenzae* en cultivo.

La estructura de la pared celular de *Haemophilus* es la típica de otros bacilos gramnegativos. La pared celular posee un lipopolisacárido con actividad de endotoxina, y la membrana externa presenta proteínas específicas de cepa y específicas de especie. El análisis de estas proteínas específicas de cepa resulta de utilidad en los estudios epidemiológicos. La superficie de muchas de las cepas de *H. influenzae* está recubierta de una **cápsula de polisacárido,** y se han identificado seis **serotipos** antigénicos **(a-f).** Con anterioridad a la introducción de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b, este microorganismo era el responsable de más del 95% de las infecciones invasivas por *Haemophilus*. Tras la introducción de la vacuna, la mayoría de las enfermedades ocasionadas por este serotipo desaparecieron y más de la mitad de las enfermedades invasivas se deben ahora a cepas no encapsuladas (no susceptibles de tipado). La incidencia de la enfermedad por *Haemophilus* serotipo b no ha aumentado desde el año 2000, mientras que la enfermedad causada por otros serotipos o cepas no tipables ha aumentado lentamente en Estados Unidos.

Además de la diferenciación serológica de *H. influenzae,* la especie se subdivide en ocho **biotipos** (I hasta VIII) de acuerdo con las tres reacciones bioquímicas siguientes: producción de indol, actividad ureasa y actividad ornitina descarboxilasa. La separación de estos biotipos es útil con fines epidemiológicos.

Patogenia e inmunidad

Las especies de *Haemophilus,* en especial *H. parainfluenzae* y *H. influenzae* no encapsulado, colonizan las vías respiratorias superiores en prácticamente todos los individuos durante los primeros meses de vida. Estos microorganismos se pueden diseminar localmente y producir enfermedad en los oídos (otitis media), los senos (sinusitis) y las vías respiratorias inferiores (bronquitis, neumonía). Sin embargo, la enfermedad diseminada es relativamente infrecuente. Por el contrario, *H. influenzae* con cápsula (principalmente el serotipo b [biotipo I]) aparece de forma infrecuente o en un número muy bajo en el árbol respiratorio superior, si bien constituye una causa frecuente de **enfermedad en niños no vacunados** (p. ej., meningitis, epiglotitis [laringitis obstructiva], celulitis). Los *pili* y las adhesinas no relacionadas con los *pili* intervienen en la colonización de la bucofaringe por *H. influenzae*. Los componentes de la pared celular bacteriana (p. ej., lipopolisacáridos y glucopéptidos de bajo peso molecular) alteran la función ciliar y ocasionan daños en el epitelio respiratorio. A continuación, las bacterias se pueden translocar a través de células epiteliales y endoteliales para ingresar en el torrente circulatorio. En ausencia de anticuerpos opsonizantes específicos dirigidos contra la cápsula polisacárida, se puede producir una bacteriemia con un gran número de bacterias y diseminación a las meninges u otros focos distales.

El principal factor de virulencia de *H. influenzae* tipo b es la cápsula antifagocítica polisacárida, la cual contiene ribosa, ribitol y fosfato (conocido normalmente como fosfato de polirribitol [PRP]). Los anticuerpos contra la cápsula suponen un estímulo importante de la fagocitosis bacteriana y de la actividad bactericida mediada por el complemento. Estos anticuerpos se desarrollan por la infección natural, la vacunación con PRP purificado o la transferencia pasiva de anticuerpos maternos. La gravedad de la enfermedad sistémica se relaciona de forma inversa con la tasa de eliminación de las bacterias del torrente sanguíneo. El riesgo de meningitis y epiglotitis es significativamente mayor en los pacientes carentes de anticuerpos contra PRP, aquellos con reducción del complemento o los sometidos a una esplenectomía. El componente lipopolisacárido **lípido A** ha inducido inflamación meníngea en un modelo animal y podría desencadenar esta respuesta en el ser humano. *H. influenzae* (tanto las cepas encapsuladas como las no encapsuladas) produce **proteasas de inmunoglobulina A1** que pueden facilitar la colonización de las superficies mucosas por parte de los microorganismos al interferir con la inmunidad humoral.

Epidemiología

Las especies de *Haemophilus* aparecen en casi todos los individuos, y colonizan principalmente las mucosas respiratorias. *H. parainfluenzae* es la especie de *Haemophilus* predominante en la boca. Las cepas no encapsuladas de *H. influenzae* se suelen encontrar en el árbol respiratorio superior; sin embargo, las cepas encapsuladas se detectan solo en pequeñas cantidades y cuando se emplean medios de cultivo altamente selectivos. Antes de la introducción de la vacuna contra *H. influenzae,* aunque el tipo b era el que con más frecuencia ocasionaba enfermedad sistémica, era raro aislar este microorganismo en niños sanos (un dato que confirma la virulencia de esta bacteria).

La epidemiología de la enfermedad por *Haemophilus* se ha modificado drásticamente. Antes de la introducción de las **vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b,** se estimaba que cada año se producían alrededor de 20.000 casos de enfermedad invasiva por este patógeno en niños menores de 5 años en Estados Unidos. Las primeras vacunas polisacáridas contra *H. influenzae* tipo b no conferían protección a los niños menores de 18 meses (la población con mayor riesgo de enfermedad), dado que existe un retraso natural en la maduración de la respuesta inmune a los antígenos polisacáridos. Cuando en diciembre de 1987 se introdujeron las vacunas que contenían antígenos PRP purificados conjugados con una molécula transportadora de proteínas (p. ej., toxoide diftérico, toxoide tetánico, proteína de la membrana externa del meningococo) se obtuvo una respuesta humoral protectora en niños de 2 o más meses de edad y prácticamente desapareció la enfermedad sistémica en pacientes menores de 5 años en Estados Unidos, con tan solo 29 casos descritos en el año 2015. La mayoría de las infecciones por *H. influenzae* tipo b se producen actualmente en niños que no son inmunes (como consecuencia de una vacunación incompleta o una respuesta deficiente a la vacuna) y en ancianos con una disminución de la inmunidad. Asimismo, la enfermedad invasiva causada por otros serotipos con cápsulas o cepas no encapsuladas de *H. influenzae* se ha tornado proporcionalmente más frecuente que la originada por el serotipo b. Se debe tener en cuenta que el éxito de la eliminación de la enfermedad por *H. influenzae* tipo b en Estados Unidos no se ha disfrutado en numerosos países en vías de desarrollo en los que las campañas de vacunación no se han llevado a cabo de forma satisfactoria. Por consiguiente, *H. influenzae* tipo b continúa representando el principal patógeno pediátrico en muchos países. Se estima que cada año se registran 3 millones de casos de enfermedad grave y hasta 700.000 muertes en niños a nivel mundial, lo que constituye una tragedia si se considera que la vacunación podría eliminar prácticamente todas las enfermedades. La epidemiología de la enfermedad causada por *H. influenzae* no encapsulado y otras especies del género *Haemophilus* es diferente. Las infecciones de oído y los senos nasales producidas por estos microorganismos son

fundamentalmente enfermedades pediátricas, si bien pueden afectar también a adultos. La enfermedad pulmonar afecta más a menudo a los ancianos, en especial a aquellos con antecedentes de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o afecciones que predispongan a la aspiración (p. ej., alcoholismo, enfermedades mentales).

H. ducreyi es una causa importante de úlceras genitales (chancroide) en África y Asia, pero es menos frecuente en Europa y Norteamérica. La incidencia de la enfermedad en Estados Unidos es cíclica. En 1988 se describió una incidencia máxima de más de 5.000 casos que disminuyó a 7 casos en 2016. A pesar de esta tendencia favorable, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han documentado que la enfermedad pasa de modo significativo sin ser reconocida y es infranotificada, por lo que se desconoce su verdadera incidencia.

Enfermedades clínicas

Las enfermedades clínicas observadas en pacientes con infecciones por *H. influenzae* se recogen en la figura 24.2. A continuación se describen las enfermedades producidas por el género *Haemophilus* (v. tabla 24.2).

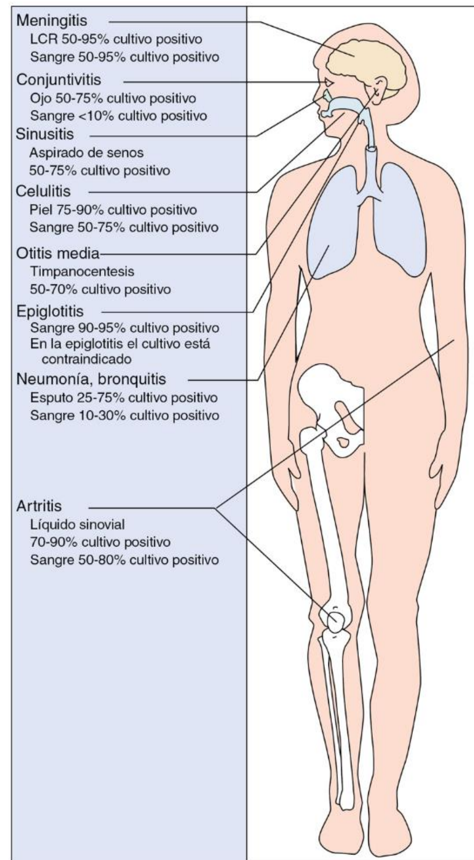


FIG. 24.2 Infecciones producidas por *Haemophilus influenzae*. Con la introducción de la vacuna conjugada, la mayoría de las infecciones en el adulto afectan a zonas contiguas a la bucofaringe (p. ej., vías respiratorias inferiores, senos, oídos). Las infecciones sistémicas graves (p. ej., meningitis, epiglotitis) pueden darse en sujetos no vacunados. *LCR*, líquido cefalorraquídeo.

Meningitis

H. influenzae tipo b ha constituido la causa más frecuente de meningitis pediátrica, aunque esta situación se modificó rápidamente al generalizarse el uso de las vacunas conjugadas. La enfermedad en los pacientes no inmunizados se debe a la diseminación bacteriémica de los microorganismos desde la nasofaringe y no se puede distinguir desde el punto de vista clínico de otras causas de meningitis bacteriana. La presentación inicial corresponde a un cuadro respiratorio leve de vías altas de 1 a 3 días de duración, después del cual aparecen los signos y los síntomas característicos de la meningitis. La mortalidad es inferior al 10% en los pacientes que reciben un tratamiento precoz y los estudios de diseño correcto han demostrado una baja incidencia de secuelas neurológicas (en contraposición al 50% de daño residual grave observado en niños no inmunizados en los primeros trabajos). Se ha demostrado la diseminación horizontal en la población no inmunizada, por lo que se deben adoptar medidas epidemiológicas adecuadas de prevención.

Epiglotitis

La epiglotitis, caracterizada por la celulitis y la inflamación de los tejidos supraglóticos, representa una urgencia con riesgo vital. Aunque se trata de una enfermedad pediátrica, su incidencia máxima durante la era previa a la vacunación se observaba en niños de edades comprendidas entre los 2 y los 4 años; por el contrario, la incidencia máxima de la meningitis se registraba entre los 3 y los 18 meses de edad. Los niños aquejados de epiglotitis presentan faringitis, fiebre y dificultad respiratoria, la cual puede progresar con rapidez a una obstrucción completa del aparato respiratorio y la muerte. Desde la introducción de la vacuna, la incidencia de esta entidad ha disminuido de forma espectacular en la población pediátrica y sigue siendo infrecuente en adultos.

Celulitis

Al igual que la meningitis y la epiglotitis, la celulitis es una enfermedad pediátrica producida por *H. influenzae* que ha sido eliminada en gran parte por la vacunación. Los pacientes tienen fiebre y una celulitis que se caracteriza por la aparición de placas azul-rojizas en las mejillas o las zonas periorbitarias. La presentación clínica típica, la celulitis proximal a la mucosa bucal y la ausencia de vacunación documentada en el niño son indicativas de este diagnóstico.

Artritis

Con anterioridad a la aparición de las vacunas conjugadas, la forma más frecuente de artritis en los niños menores de 2 años era una infección de una sola gran articulación derivada de la diseminación bacteriémica de *H. influenzae* tipo b. La enfermedad aparece en niños mayores y adultos, aunque es muy rara y suele afectar a pacientes inmunodeprimidos o sujetos con articulaciones dañadas previamente.

Otitis, sinusitis e infecciones de las vías respiratorias bajas

Las cepas no encapsuladas de *H. influenzae* son patógenos oportunistas que pueden producir infecciones en las vías respiratorias superior e inferior. La mayoría de los estudios ha demostrado que *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* constituyen las dos causas más comunes de otitis crónica y aguda y de sinusitis. La neumonía primaria es infrecuente en los niños y adultos con una función pulmonar normal. Estos microorganismos suelen colonizar a sujetos aquejados de una enfermedad pulmonar crónica (como la fibrosis quística) y se asocian con frecuencia a la exacerbación de la bronquitis y la neumonía franca (caso clínico 24.1).

Caso clínico 24.1 Neumonía causada por *Haemophilus influenzae*

Holmes y Kozinn (*J Clin Microbiol* 18:730-732, 1983) describieron el caso de una mujer de 61 años con neumonía causada por *Haemophilus influenzae* serotipo d. La paciente era fumadora de larga evolución con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca congestiva. Presentaba una neumonía en el lóbulo superior izquierdo asociada a la producción de un esputo purulento en el que se reconocieron múltiples cocobacilos gramnegativos. Los cultivos de esputo y los hemocultivos fueron positivos para *H. influenzae* serotipo d. Este microorganismo era susceptible a ampicilina, a la cual respondió la paciente. Este caso ilustra la susceptibilidad de los pacientes con una enfermedad pulmonar crónica de base a las infecciones por cepas de serotipo no b de *H. influenzae.*

Conjuntivitis

H. aegyptius, también llamado **bacilo de Koch-Weeks,** puede producir conjuntivitis aguda purulenta. Este microorganismo contagioso se asocia a diversas epidemias, especialmente a lo largo de los meses más cálidos.

Chancroide

El cancroide, causado por *H. ducreyi,* es una enfermedad de transmisión sexual que se diagnostica con mayor frecuencia en el hombre, supuestamente debido a que las mujeres pueden presentar una enfermedad asintomática o latente. Se forma una pápula dolorosa a la palpación con una base eritematosa en la región perianal o genital entre 5 y 7 días después de la exposición. La lesión se ulcera y torna **dolorosa** en un plazo de 2 días, y con frecuencia aparece una **linfadenopatía** inguinal. Para diagnosticar chancroide se deben excluir otras causas de úlceras genitales, como la sífilis y el herpes simple.

Otras infecciones

Otras especies de *Haemophilus* pueden producir infecciones oportunistas, como otitis media, conjuntivitis, sinusitis, endocarditis, meningitis y abscesos dentales.

Diagnóstico de laboratorio

Recogida y transporte de muestras

Dado que la mayoría de las infecciones por *Haemophilus* en individuos vacunados se originan en la bucofaringe y se limitan a las vías respiratorias altas y bajas, se debería evitar que la muestra se contamine por secreciones orales. Se debería realizar una punción-aspiración directa con aguja para el diagnóstico microbiológico de sinusitis y otitis y emplear el esputo procedente de la vía respiratoria baja para el diagnóstico de la neumonía. El hemocultivo puede ser útil en pacientes con neumonía, pero cabe suponer que sea negativo en pacientes con infecciones respiratorias altas. Se deben obtener muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes diagnosticados de meningitis. Dado que existen unas 10^7 bacterias por mililitro de LCR en pacientes con meningitis no tratadas, en general será suficiente con 1-2 ml de líquido para realizar pruebas de microscopia, cultivo y detección de antígenos. Los estudios microscópicos y el cultivo resultan menos sensibles si el paciente ha estado expuesto a antibióticos antes de la obtención del LCR. Los hemocultivos se deben realizar también para el diagnóstico de epiglotitis, celulitis y artritis. No se han de obtener muestras de la parte posterior de la faringe en pacientes con sospecha de epiglotitis, dado que esta maniobra puede estimular la tos y obstruir la vía respiratoria. Las muestras para detectar *H. ducreyi* se deberían obtener con una torunda humedecida de la base o el margen de la úlcera. Se puede cultivar el pus obtenido mediante punción-aspiración de un ganglio aumentado de tamaño, pero en general se considera menos sensible que el cultivo de la úlcera. Se debe avisar al laboratorio de que se sospecha *H. ducreyi* porque se han de realizar técnicas especiales de cultivo para poder recuperar este microorganismo.

Microscopia

Si el examen microscópico se realiza de manera cuidadosa, la detección del género *Haemophilus* en las muestras clínicas dispone de sensibilidad y especificidad. En una proporción superior al 80% de las muestras de LCR procedentes de pacientes con meningitis por *Haemophilus* que no han recibido tratamiento se puede detectar la presencia de bacilos gramnegativos de morfología comprendida entre cocobacilos y largos filamentos pleomorfos (v. fig. 24.1). El examen microscópico de muestras teñidas mediante la tinción de Gram también es útil para el diagnóstico rápido de este microorganismo en la artritis y las infecciones de las vías respiratorias inferiores.

Detección de antígenos

La detección inmunológica del antígeno de *H. influenzae*, específicamente del antígeno capsular PRP, es un método rápido y sensible para diagnosticar la enfermedad por *H. influenzae* de tipo b. El PRP puede detectarse mediante la prueba de aglutinación de partículas, la cual puede detectar menos de 1 ng/ml de PRP en una muestra clínica. En esta prueba, las partículas de látex recubiertas con el anticuerpo se mezclan con la muestra clínica; la aglutinación se produce si el PRP está presente. El antígeno puede detectarse en el LCR y la orina (en la que el antígeno se elimina intacto). Sin embargo, esta prueba tiene un uso limitado, puesto que solo puede detectar *H. influenzae* de tipo b, el cual es poco frecuente en la actualidad en Estados Unidos y otros países con un programa de vacunación establecido. Otros serotipos capsulares y cepas no encapsuladas no reaccionan positivamente a la prueba.

Cultivo

Resulta relativamente sencillo aislar *H. influenzae* de las muestras clínicas inoculadas en medio complementado con factores de crecimiento adecuados. El agar chocolate se emplea en un gran número de laboratorios. Sin embargo, el factor V se destruye cuando el agar chocolate se calienta en exceso durante la preparación, lo que impide el crecimiento de las especies de *Haemophilus* que precisan este para su desarrollo (p. ej., *H. influenzae, H. aegyptius, H. parainfluenzae*). Las bacterias aparecen como colonias opacas y lisas de 1 a 2 mm después de 24 horas de incubación. También pueden crecer alrededor de colonias de *Staphylococcus aureus* en agar sangre no calentado (fenómeno de satelitismo; fig. 24.3). Los estafilococos aportan los factores de crecimiento necesarios al lisar los eritrocitos presentes en el medio, liberar el hemo intracelular (factor X) y excretar NAD (factor V). Las colonias de *H. influenzae* en estos cultivos presentan un tamaño notablemente menor que en el agar chocolate, ya que no se han inactivado los inhibidores del factor V.

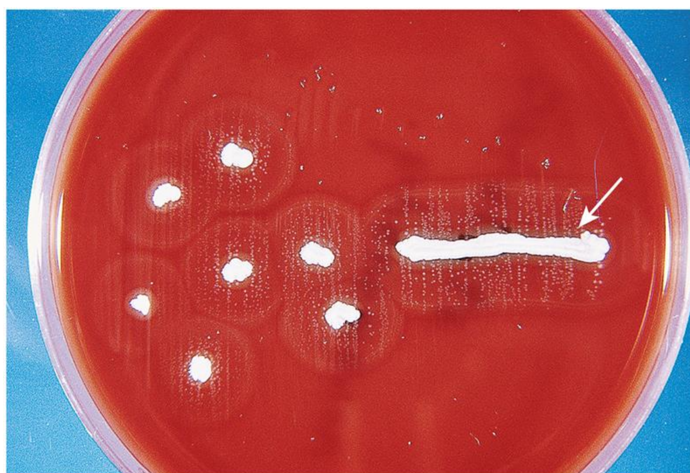


FIG. 24.3 Fenómeno del satelitismo. *Staphylococcus aureus* excreta nicotinamida adenina dinucleótido (NAD o factor V) al medio de cultivo, de modo que aporta un factor de crecimiento necesario para el desarrollo de *Haemophilus influenzae* (pequeñas colonias que crecen alrededor de las colonias de *S. aureus [flecha]*).

Por lo general, el crecimiento de *Haemophilus* en hemocultivos suele retrasarse, puesto que la mayoría de los caldos comercializados para hemocultivo no incluyen concentraciones óptimas de los factores X y V. Además, los factores de crecimiento solamente se liberan cuando las células sanguíneas se lisan, pero los inhibidores del factor V presentes en el medio pueden retrasar la recuperación de las bacterias. Las cepas de *H. influenzae* suelen crecer mejor en los hemocultivos que se cultivan en condiciones anaerobias, dado que en estas condiciones su desarrollo no precisa factor X.

H. aegyptius y *H. ducreyi* son especies exigentes que requieren unas condiciones de crecimiento especiales. El primero crece mejor en agar chocolate complementado con el 1% de IsoVitaleX (mezcla de suplementos químicamente definidos); su crecimiento se observa tras su incubación en una atmósfera de dióxido de carbono durante 2-4 días. El cultivo de *H. ducreyi* es relativamente poco sensible (en condiciones óptimas el microorganismo se recupera en menos del 85% de los casos), aunque se ha descrito que es mejor en agar para cultivo de gonococos complementado con un 1-2% de hemoglobina, un 5% de suero fetal bovino, enriquecimiento con IsoVitaleX y vancomicina (3 µg/ml). Los cultivos deben mantenerse a 33 °C en atmósfera con un 5-10% de dióxido de carbono durante al menos 7 días. Puesto que los medios de cultivo y las condiciones de incubación no se emplean para otros cultivos bacterianos, la recuperación satisfactoria de *H. ducreyi* requiere que el microbiólogo investigue específicamente esta bacteria.

Identificación

Es posible identificar *H. influenzae* a partir de la morfología en la tinción de Gram y la demostración de que necesita factores V y X. La clasificación posterior en subgrupos de *H. influenzae* se realiza mediante biotipado, caracterización electroforética de los antígenos de las proteínas de la membrana y por análisis de las secuencias de ácidos nucleicos específicas de cada cepa. Se realizan pruebas bioquímicas, análisis de los ácidos nucleicos o espectrometría de masas para identificar otras especies de este género.

Tratamiento, prevención y control

Los pacientes con infecciones sistémicas por *H. influenzae* precisan un tratamiento antimicrobiano precoz, dado que la tasa de mortalidad de los sujetos con meningitis o epiglotitis no tratada se acerca al 100%. Las infecciones graves se tratan con **cefalosporinas de amplio espectro.** Las infecciones menos graves, como las sinusitis y las otitis, se pueden tratar con amoxicilina (si es sensible a este antibiótico, ya que alrededor del 30% de las cepas es resistente), una cefalosporina activa, azitromicina, doxiciclina o una fluoroquinolona. La mayoría de las cepas de *H. ducreyi* son sensibles a la **eritromicina,** el fármaco recomendado como tratamiento.

El principal abordaje de prevención de la enfermedad por *H. influenzae* tipo b consiste en la inmunización activa con el antígeno PRP capsular purificado. Como se ha expuesto anteriormente, el uso de vacunas conjugadas ha tenido un gran éxito en la reducción de la incidencia de la enfermedad y la colonización por este patógeno. En la actualidad se recomienda que los niños reciban dos o tres dosis de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b antes de cumplir 6 meses, seguidas posteriormente de dosis de recuerdo a los 12-15 meses de vida.

La quimioprofilaxis antibiótica se emplea para eliminar el estado de portador de *H. influenzae* tipo b en niños que presentan un riesgo alto de padecer la enfermedad (p. ej., niños menores de 2 años en una familia o guardería en la que se haya documentado una infección sistémica). En estos casos se ha utilizado la profilaxis con rifampicina.

Aggregatibacter

Dos miembros de este género son importantes patógenos humanos: ***A. actinomycetemcomitans*** y ***A. aphrophilus*** (tabla 24.3). Ambas especies colonizan la boca humana y pueden pasar de la boca a la sangre y después anclarse sobre una válvula cardíaca lesionada o una válvula artificial, con el desarrollo de una endocarditis. La **endocarditis** causada por estas bacterias plantea unas dificultades diagnósticas especiales, porque los signos y síntomas clínicos se desarrollan lentamente **(endocarditis subaguda)** y las bacterias crecen lentamente en los hemocultivos (caso clínico 24.2). Ambas especies forman colonias adherentes que se pueden reconocer en la superficie de cristal de los frascos de hemocultivo o en las placas con agar. El tratamiento de elección de la endocarditis por estos microorganismos es una cefalosporina, como la ceftriaxona.

Tabla 24.3

Especies de *Aggregatibacter* asociadas a enfermedad en el ser humano

Especies	Enfermedades fundamentales	Frecuencia
A. actinomycetemcomitans	Periodontitis, endocarditis, infecciones de las heridas por mordedura	Frecuente
A. aphrophilus	Endocarditis, infecciones oportunistas	Infrecuente

Caso clínico 24.2 Endocarditis causada por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Steitz y cols. (*Clin Infect Dis* 27:224-225, 1998) describieron el caso de una mujer de 54 años ingresada en el hospital por fiebre, sudoración nocturna y fatiga. La exploración física mostró un soplo sistólico tricuspídeo con esplenomegalia y la ecocardiografía encontró una vegetación en la válvula tricúspide. Los cultivos de la sangre obtenida en el momento del ingreso fueron positivos tras 5 días de incubación para *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans.* La anamnesis fue incompleta, porque no se sabe el grado de cronicidad de su cuadro, pero este caso ilustra el lento crecimiento del microorganismo en cultivos habituales.

Pasteurella

Pasteurella es un cocobacilo fermentador anaerobio facultativo de pequeño tamaño (fig. 24.4) que se encuentra con frecuencia en la bucofaringe de los animales sanos. La mayoría de las infecciones humanas se deben al contacto con animales (p. ej., mordeduras y arañazos de animales, comida compartida). ***P. multocida*** (la cepa más frecuente) y ***P. canis*** son patógenos humanos; las demás especies del género rara vez son responsables de infecciones en el ser humano (tabla 24.4). Se han descrito las siguientes tres formas de enfermedad: 1) **celulitis** localizada y **linfadenitis** tras una mordedura o un arañazo de un animal (*P. multocida* por contacto con gatos o perros; *P. canis* por contacto con perros); 2) exacerbación de la **enfermedad respiratoria** crónica en sujetos con una alteración de base de la función pulmonar (supuestamente debida a la colonización de la bucofaringe del paciente seguida de la aspiración de secreciones orales), y 3) **infección sistémica en individuos inmunodeprimidos,** especialmente en los que presentan una hepatopatía subyacente. La producción de una cápsula polisacárida compuesta por ácido hialurónico es un importante factor de virulencia en las cepas de *Pasteurella* responsables de enfermedades en los animales y probablemente en las infecciones humanas (caso clínico 24.3).

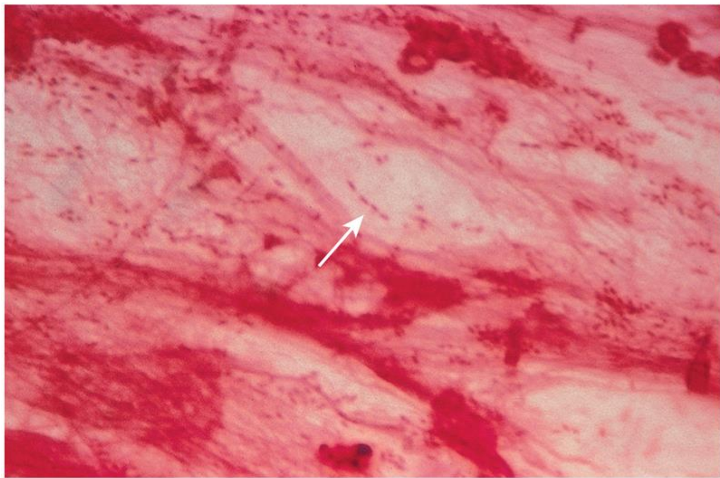


FIG. 24.4 *Pasteurella multocida* en una muestra respiratoria de un paciente con neumonía *(flecha)*.

Tabla 24.4

Especies de *Pasteurella* asociadas a enfermedad en el ser humano

Especies	Enfermedades fundamentales	Frecuencia
P. multocida	Infección de herida por mordedura, enfermedad pulmonar crónica, bacteriemia, meningitis	Frecuente
P. canis	Infección de herida por mordedura	Infrecuente
P. bettyae	Infecciones oportunistas (abscesos, infección de herida por mordedura, infecciones urogenitales, bacteriemia)	Rara
P. dagmatis	Infección de herida por mordedura	Rara
P. stomatis	Infección de herida por mordedura	Rara

Caso clínico 24.3 Infección mortal por *Pasteurella multocida*

Chang y cols. (*Scan J Infect Dis* 39:167-192, 2007) describieron un caso mortal de bacteriemia por *P. multocida* con fascitis necrosante. Un hombre de 58 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica, artritis gotosa y síndrome de Cushing en tratamiento con corticoides acudió al hospital por eritema, calor y dolor en la mano izquierda con máculas rojizas a purpúricas en la superficie. En 2 días se desarrollaron ampollas, que se extendieron con rapidez por el brazo y la pierna izquierdos y el pie derecho y el paciente desarrolló signos sistémicos de *shock* y hemorragia digestiva. Los hemocultivos obtenidos en el momento del ingreso fueron positivos para *P. multocida*. A pesar de un tratamiento antibiótico y quirúrgico agresivo, las lesiones evolucionaron con rapidez y el paciente falleció. La anamnesis detallada en el momento del ingreso desveló que el paciente dejó que su perro le lamiera las heridas no cicatrizadas. Es posible que este fuera el origen de las bacterias y los tratamientos esteroideos permitieran al microorganismo infiltrar la herida y extenderse con rapidez por los tejidos.

P. multocida crece adecuadamente en agar sangre y agar chocolate, pero tiene dificultades en agar de MacConkey y otros medios selectivos para bacilos gramnegativos. Después de una noche de incubación en agar sangre se observan grandes colonias de aspecto mantequilloso, consecuencia de la cápsula polisacárida, con un característico olor rancio asociado a la producción de indol. *P. multocida* es sensible a diversos antibióticos. La **penicilina** constituye el antibiótico de elección, mientras que las cefalosporinas de amplio espectro, los macrólidos, las tetraciclinas y las fluoroquinolonas se consideran alternativas aceptables. Las penicilinas semisintéticas (como la oxacilina), las cefalosporinas de primera generación y los aminoglucósidos poseen una escasa actividad.

Bibliografía

Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Prevention and control of Haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(1-14).

Bruce MG, Zulz T, DeByle C, et al. Haemophilus influenza serotype A invasive disease, Alaska, USA, 1983-2011. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:932–937.

Davis S, Feikin D, Johnson H. The effect of Haemophilus influenzae type B and pneumococcal conjugate vaccines on childhood meningitis mortality: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:3–21.

O'Loughlin RE, Edmond K, Mangtani P, et al. Methodology and measurement of the effectiveness of Haemophilus influenzae type b vaccine: systematic review. *Vaccine*. 2010;28:6128–6136.

Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:302–317.

Soeters H, Blain A, Pondo T, et al. Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenza disease – United States, 2009-2015. *Clin Infect Dis*. 2018;67:881–889.

Wang CY, Wang HC, Li JM, et al. Invasive infections of Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43:491–497.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 78 años que vivía en una residencia se despertó con cefalea intensa y rigidez de nuca. El personal de la residencia lo trasladó al servicio de urgencias debido a que presentaba fiebre alta y signos de meningitis. La muestra de LCR tenía un aspecto turbio. El análisis reveló la presencia de 400 leucocitos por mm^3 (95% de neutrófilos polimorfonucleares), una concentración de proteínas de 75 mg/dl y una concentración de glucosa de 20 mg/dl. En la tinción de Gram del LCR se observaron bacilos gramnegativos de pequeño tamaño, y los cultivos del LCR y la sangre fueron positivos para *Haemophilus influenzae*.

1. Analice la epidemiología de la meningitis por *H. influenzae* y compárela con la de la meningitis producida por *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.
2. Compare la biología de la cepa de *H. influenzae* que podría haber causado la enfermedad de este paciente con la de las cepas que históricamente han producido la enfermedad pediátrica (con anterioridad a la vacunación).
3. ¿Qué otras enfermedades produce este microorganismo? ¿Qué otras especies de *Haemophilus* causan enfermedad y cuáles son estas entidades?
4. ¿Por qué se necesita agar chocolate para aislar los microorganismos de *Haemophilus*?
5. ¿Qué enfermedades produce *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*? ¿De dónde proviene este microorganismo?
6. ¿Qué enfermedades causa *P. multocida*? ¿Cuál es el origen de este microorganismo?

25: Enterobacteriaceae

Este capítulo abarca la mayor familia de bacterias con importancia clínica. Comprende un conjunto heterogéneo de microorganismos virtualmente responsables de todos los tipos de infecciones que podrían darse en la práctica clínica.

1. Muchos de los miembros de la familia Enterobacteriaceae forman parte de la población normal de bacterias que colonizan el cuerpo humano. Mencione tres ejemplos de microorganismos que sean flora normal en los individuos sanos y un ejemplo de enfermedad causada por cada microorganismo. ¿Qué afección conduce a la enfermedad con cada uno de ellos?
2. Algunas Enterobacteriaceae se encuentran normalmente en animales, pero causan enfermedad cuando los seres humanos son expuestos. Mencione tres ejemplos y las enfermedades que causan.
3. Algunas Enterobacteriaceae son patógenos humanos estrictos. Mencione dos ejemplos y las enfermedades que causan.

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Escherichia coli

Palabras clave

Gastroenteritis, ECEA, ECEI, ECEP, ECET, ECTS, infección del tracto urinario, meningitis neonatal.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos.
- Fermentadores; oxidasa-negativos.
- El lipopolisacárido consta de un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y el lípido A (endotoxina).
- Virulencia: consúltese el cuadro 25.2 y la tabla 25.2.

Epidemiología

- Bacilos gramnegativos aerobios más frecuentes en el tubo digestivo.
- La mayoría de las infecciones son endógenas (flora microbiana normal del paciente), aunque las cepas que producen gastroenteritis se adquieren generalmente de forma exógena.

Enfermedades

- Al menos cinco grupos patógenos diferentes causan gastroenteritis: ECEA, ECEH, ECEI, ECEP, ECET y ECTS.
- La mayoría producen infecciones en los países en desarrollo, aunque ECTS es una causa importante de colitis hemorrágica y de síndrome hemolítico urémico en Estados Unidos.
- La enfermedad extraintestinal incluye bacteriemia, meningitis neonatal, infecciones urinarias e infecciones intraabdominales.

Diagnóstico

- Los microorganismos crecen rápidamente en la mayoría de los medios de cultivo.
- Las NAAT múltiples para patógenos entéricos se consideran el patrón de oro para el diagnóstico.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento de la infección por patógenos entéricos es sintomático, excepto en la enfermedad diseminada.
- El tratamiento con antibióticos es guiado por pruebas de sensibilidad *in vitro;* aumento de resistencia a penicilinas y cefalosporinas mediada por BLEE.
- Se emplean medidas adecuadas de control de infecciones para reducir el riesgo de infecciones nosocomiales (p. ej., restringir el uso de antibióticos, evitar la utilización innecesaria de sondas urinarias).

- Mantenimiento de buenas condiciones de higiene para reducir el riesgo de exposición a las cepas que producen gastroenteritis.
- Cocinar bien la carne de vaca para reducir el riesgo de infecciones por ECTS.

Salmonella

Palabras clave

Gastroenteritis, fiebre entérica, tratamiento antibiótico.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos.
- Fermentadores; oxidasa-negativos.
- El lipopolisacárido consiste en un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y un lípido A (endotoxina).
- Más de 2.500 serotipos O.
- Virulencia: véase el cuadro 25.2; tolerancia a los ácidos en las vesículas fagocíticas.
- Pueden sobrevivir en los macrófagos y extenderse desde el intestino hasta otras partes del cuerpo.

Epidemiología

- La mayoría de las infecciones se adquieren por comer alimentos contaminados (aves de corral, huevos y productos lácteos son las fuentes más frecuentes de la infección).
- Transmisión directa fecal-oral en los niños.
- *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi son patógenos humanos estrictos (no hay reservorio alternativo); estas infecciones pasan de una persona a otra; es frecuente la colonización prolongada y asintomática.
- Las personas con riesgo de infección son las que comen aves de corral o huevos mal cocinados, los pacientes con valores bajos de ácido gástrico y los pacientes inmunodeprimidos.
- Las infecciones tienen distribución universal, fundamentalmente en los meses cálidos del año.

Enfermedades

- Enfermedades: enteritis (fiebre, náuseas, vómitos, diarrea sanguinolenta o no sanguinolenta, dolores cólicos abdominales); fiebre entérica (fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea); bacteriemia (se asocia sobre todo a *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi, *Salmonella* Choleraesuis); colonización asintomática (se asocia sobre todo a *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi).

Diagnóstico

- El aislamiento de las muestras de heces requiere el uso de medios selectivos.
- Las NAAT múltiples para patógenos entéricos se consideran el patrón de oro para el diagnóstico.

Tratamiento, prevención y control

- No se recomienda el tratamiento antibiótico en la enteritis porque la duración de la enfermedad puede prolongarse.
- Las infecciones por *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi o las infecciones diseminadas por otros microorganismos se deben tratar con un antibiótico eficaz (seleccionado con las pruebas de sensibilidad *in vitro*); se pueden usar fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino), cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol o una cefalosporina de amplio espectro.
- La mayoría de las infecciones se pueden controlar preparando adecuadamente las aves de corral y los huevos (completamente cocinados) y evitando la contaminación de otros alimentos con productos avícolas poco cocinados.
- Se debe identificar y tratar a los portadores de *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi.
- La vacunación contra *Salmonella* Typhi puede reducir el riesgo de enfermedad en los viajeros a áreas endémicas.

Shigella

Palabras clave

Gastroenteritis, disentería, toxina Shiga.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos.
- Fermentadores; oxidasa-negativos.
- El lipopolisacárido consiste en un polisacárido somático O, un núcleo de polisacárido (antígeno común) y el lípido A (endotoxina).
- Se reconocen cuatro especies: *S. sonnei,* responsable de la mayoría de las infecciones en los países desarrollados; *S. flexneri,* responsable de las infecciones en los países en desarrollo; *S. dysenteriae,* responsable de las infecciones más graves, y *S. boydii,* que no se suele aislar.
- Virulencia: véase el cuadro 25.2; la exotoxina (toxina Shiga) producida por *S. dysenteriae* interrumpe la síntesis de proteínas y produce daño endotelial.

Epidemiología

- El ser humano es el único reservorio de estas bacterias.
- La enfermedad se transmite de una persona a otra por vía fecal-oral.
- Los pacientes con mayor riesgo de esta enfermedad son los niños en los jardines de infancia, guarderías y cárceles, sus padres y familiares y los hombres homosexuales.
- La enfermedad la producen relativamente pocos microorganismos (altamente infecciosos).
- La enfermedad tiene distribución universal sin incidencia estacional (en concordancia con la transmisión de persona a persona con un bajo inóculo).

Enfermedades

- Enfermedad: la forma más frecuente de enfermedad es la gastroenteritis (shigelosis), una diarrea acuosa inicial que evoluciona a los 1-2 días a cólico abdominal con tenesmo (asociado o no a sangre en las heces); la forma grave de la enfermedad se debe a *S. dysenteriae* (disentería bacteriana); un pequeño número de pacientes se convierten en portadores asintomáticos (reservorio para infecciones futuras).

Diagnóstico

- El aislamiento de las muestras de heces requiere el uso de medios selectivos.
- Las NAAT múltiples para patógenos entéricos se consideran el patrón de oro para el diagnóstico.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento antibiótico acorta la duración de la enfermedad sintomática y la eliminación fecal.
- El tratamiento se debe basar en las pruebas de sensibilidad *in vitro*.
- La terapia empírica se puede iniciar con una fluoroquinolona o con trimetoprima-sulfametoxazol.
- Se deben establecer medidas adecuadas para el control de la infección y evitar así la diseminación del microorganismo, incluidos el lavado de manos y la eliminación correcta de la ropa de cama sucia.

Yersinia

Palabras clave

Peste bubónica, peste neumónica, gastroenteritis, sepsis transfusional, zoonosis.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos.
- Fermentadores; oxidasa-negativos.
- El lipopolisacárido consiste en un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y un lípido A (endotoxina).
- *Y. pestis* está cubierta por una cápsula proteica.
- Algunas especies (p. ej., *Y. enterocolitica*) pueden crecer a bajas temperaturas (p. ej., hasta alcanzar un número elevado en los productos alimentarios o sanguíneos contaminados y refrigerados).
- Virulencia: véase el cuadro 25.2; la cápsula de *Y. pestis* es antifagocítica. *Y. pestis* también es resistente al efecto bactericida del suero; *Yersinia* tiene genes de adherencia, actividad citotóxica, inhibición de la migración fagocítica y de la acción de engullir e inhibición de la agregación plaquetaria.

Epidemiología

- *Y. pestis* es una infección zoonótica en la que el ser humano es el huésped accidental; los reservorios naturales son las ratas, las ardillas, los conejos y los animales domésticos.
- La enfermedad se transmite por picaduras de pulga, por el contacto directo con tejidos infectados o de una persona a otra por la inhalación de los aerosoles infectados de un paciente con enfermedad pulmonar.
- Otras infecciones por *Yersinia* se transmiten por exposición a alimentos o a productos sanguíneos contaminados *(Y. enterocolitica)*.
- Puede producirse la colonización con otras especies de *Yersinia*.

Enfermedades

Y. pestis produce la peste bubónica (la más frecuente) y la peste pulmonar, ambas asociadas a una elevada mortalidad; otras especies de *Yersinia* producen gastroenteritis (diarrea acuosa aguda o diarrea crónica) o sepsis asociada a transfusiones; la enfermedad entérica en niños puede cursar con ganglios linfáticos mesentéricos aumentados de tamaño y confundirse con una apendicitis aguda.

Diagnóstico

- Los microorganismos crecen en la mayoría de los medios de cultivo; el almacenamiento prolongado a 4 °C puede mejorar selectivamente el aislamiento.

Tratamiento, prevención y control

- Las infecciones por *Y. pestis* se tratan con estreptomicina; como tratamientos alternativos se pueden usar tetraciclinas, cloranfenicol o trimetoprima-sulfametoxazol.
- Las infecciones entéricas con otras especies de *Yersinia* son generalmente autolimitadas. Si está indicado el tratamiento antibiótico, la mayoría de los microorganismos son sensibles a cefalosporinas de amplio espectro, aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y trimetoprima-sulfametoxazol.
- La peste se controla con la reducción de la población de roedores y la vacunación de las personas de riesgo.
- Otras infecciones por *Yersinia* se controlan con la preparación adecuada de los alimentos.

BLEE, β-lactamasas de espectro extendido; *ECEA, E. coli* enteroagregativa; *ECEH, E. coli* enterohemorrágica; *ECEI, E. coli* enteroinvasiva; *ECEP, E. coli* enteropatógena; *ECET, E. coli* enterotoxigénica, *ECTS, E. coli* productor de toxina Shiga; *NAAT,* pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.

La familia Enterobacteriaceae es el grupo más grande y heterogéneo de **bacilos gramnegativos** con importancia clínica. Se han descrito más de 50 géneros y cientos de especies y subespecies (tabla 25.1). Estos géneros se han clasificado en función de sus propiedades bioquímicas, estructura antigénica, análisis molecular de sus genomas mediante secuenciación génica y composición de proteínas mediante espectrometría de masas. A pesar de la complejidad de esta familia, la mayoría de las infecciones humanas están causadas por relativamente pocos géneros y especies (cuadro 25.1).

Tabla 25.1

Enterobacteriaceae importantes

Microorganismo	Origen histórico
Escherichia coli	*escherichia,* nombrado por Escherich; *coli,* del colon
Salmonella enterica	*salmonella,* nombrado por Salmon; *enteron,* intestino; perteneciente al intestino
Salmonella Typhi	*typhi,* del tifus; la enfermedad es la fiebre tifoidea
Salmonella Paratyphi	*paratyphi,* de una infección similar al tifus
Salmonella Choleraesuis	*cholera,* cólera; *sus,* cerdo; cólera de un cerdo
Salmonella Typhimurium	*typhi,* del tifus; *murium,* de los ratones; *typhimurium,* tifus de los ratones
Salmonella Enteritidis	*enteris,* intestino; *idis,* inflamación
Shigella dysenteriae	*shigella,* nombrado por Shiga; *dysenteriae,* disentería
S. flexneri	*flexneri,* nombrado por Flexner

S. boydii	*boydii,* nombrado por Boyd
S. sonnei	*sonnei,* nombrado por Sonne
Yersinia pestis	*yersinia,* nombrado por Yersin; *pestis,* peste
Y. enterocolitica	*enterocolitica,* perteneciente al intestino y el colon
Y. pseudotuberculosis	*tuberculum,* una tumefacción pequeña; *pseudotuberculosis,* tumefacción falsa
Klebsiella pneumoniae	*klebsiella,* nombrado por Klebs; *pneumoniae,* inflamación de los pulmones
K. oxytoca	*oxus,* ácido; *tokos,* productor; productor de ácidos (en referencia a sus propiedades bioquímicas)
Proteus mirabilis	*proteus,* capacidad divina para transmutarse en formas diferentes; *mirabilis,* sorprendente; se refiere a las formas pleomórficas de las colonias
Citrobacter freundii	*citrus,* limón; *bacter,* una barra; bacilo que utiliza citrato; *freundii,* nombrado por Freund
Citrobacter koseri	*koseri,* nombrado por Koser
Enterobacter cloacae	*enteron,* intestino; *bacter,* un bacilo pequeño; *cloacae,* de una alcantarilla; aislado originalmente en una alcantarilla
Serratia marcescens	*serratia,* nombrado por Serrati; *marcescens,* que se vuelve débil, que se desvanece; originalmente se pensaba que no era virulento

Cuadro 25.1 Enterobacterias frecuentes con significación clínica

Citrobacter freundii, C. koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Salmonella serotipo Typhi, serotipos no tifoideos de *Salmonella*
Serratia marcescens
Shigella sonnei, S. flexneri
Yersinia pestis, Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis

Las enterobacterias son microorganismos **ubicuos,** se encuentran de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación y son parte de la flora intestinal normal de muchos animales, incluido el ser humano. Producen una gran variedad de enfermedades en el ser humano, que incluyen un tercio de todas las bacteriemias, más del 70% de las infecciones del tracto urinario (ITU) y muchas infecciones intestinales. Algunos microorganismos (p. ej., *Salmonella* serotipo Typhi, *Shigella, Yersinia pestis*) **se asocian siempre a enfermedad en el ser humano** cuando están presentes en las muestras clínicas, mientras que otros (p. ej., *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis*) forman parte de la microflora comensal normal y pueden producir **infecciones oportunistas.** Existe un tercer grupo de enterobacterias: normalmente son microorganismos comensales, pero se pueden convertir en patógenas cuando adquieren genes de virulencia presentes en plásmidos, bacteriófagos o islas de patogenicidad (p. ej., *E. coli*). Las infecciones por enterobacterias se pueden originar a partir de un reservorio animal (p. ej., la mayoría de las especies de *Salmonella* y *Yersinia*), de un portador humano (p. ej., especies de *Shigella, Salmonella* serotipo Typhi) o de la diseminación endógena de los microorganismos (p. ej., diseminación de *E. coli* desde el intestino hasta la cavidad peritoneal después de la perforación del intestino).

Propiedades generales

Fisiología y estructura

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son bacilos gramnegativos, no formadores de esporas, de un tamaño intermedio (0,3 a 1,0 × 1,0 a 6,0 µm) (fig. 25.1). Comparten un antígeno común **(antígeno común enterobacteriano).** Todos los miembros pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia **(anaerobios facultativos)** en varios medios no selectivos (p. ej., agar sangre) y selectivos (p. ej., agar de MacConkey). La familia Enterobacteriaceae tiene unos requerimientos nutricionales sencillos: fermentan la glucosa, reducen los nitratos y son catalasa-positivos y oxidasa-negativos. La ausencia de actividad de citocromo oxidasa es una característica importante, debido a que se puede determinar rápidamente mediante una sencilla prueba, y se utiliza para diferenciar a las enterobacterias de otros bacilos gramnegativos fermentadores (p. ej., *Vibrio*) y no fermentadores (p. ej., *Pseudomonas*).

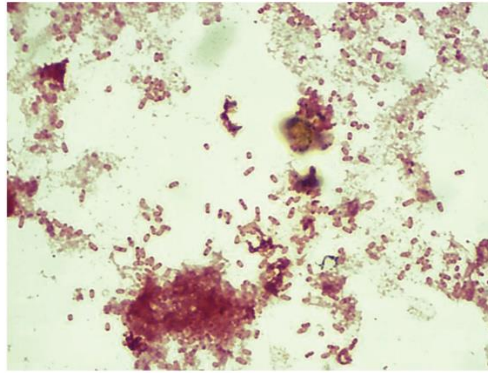


FIG. 25.1 Tinción de Gram de *Salmonella* Typhi en un hemocultivo positivo. Obsérvese la intensa tinción de los extremos de las células bacterianas. Esta «tinción bipolar» es un rasgo distintivo de la familia Enterobacteriaceae.

El aspecto de las bacterias en los medios de cultivo se usa para diferenciar a los miembros más frecuentes de la familia Enterobacteriaceae. Por ejemplo, la capacidad de **fermentar la lactosa** (detectada por cambios en el color de medios de cultivo que contienen lactosa, como el agar de MacConkey, de uso habitual) se utiliza para distinguir a las cepas fermentadoras de lactosa (p. ej., *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter* y *Serratia,* que son colonias de color rosado-púrpura en agar de MacConkey) de las cepas que no fermentan la lactosa o lo hacen lentamente (p. ej., *Proteus, Salmonella, Shigella* y especies de *Yersinia,* que son colonias incoloras en agar de MacConkey). La **resistencia a las sales biliares** en algunos medios selectivos también se ha utilizado para separar los patógenos entéricos (p. ej., *Shigella, Salmonella*) de los microorganismos comensales que son inhibidos por las sales biliares (p. ej., bacterias grampositivas y algunas gramnegativas que están presentes en el aparato digestivo). De este modo, la utilización de medios de cultivo que evalúan la fermentación de la lactosa y la resistencia a las sales biliares constituye una prueba de cribado rápida para los patógenos entéricos que de otra manera serían difíciles de detectar en muestras de heces diarreicas, en las que puede haber numerosos microorganismos presentes. Algunas enterobacterias, como *Klebsiella,* que presentan un aspecto mucoide característico (colonias de aspecto húmedo, elevadas, viscosas) tienen **cápsulas** notorias, mientras que otras están rodeadas de una biopelícula viscosa difusible y suelta.

El **lipopolisacárido (LPS)** termoestable es el principal antígeno de la pared celular y está formado por tres componentes: el **polisacárido O** somático más externo, un **polisacárido central** compartido por todas las enterobacterias (antígeno común enterobacteriano mencionado anteriormente) y el **lípido A** (fig. 25.2). El núcleo polisacárido resulta importante para clasificar un microorganismo como miembro de las Enterobacteriaceae, el polisacárido O es importante para la clasificación epidemiológica de las cepas dentro de una especie y el componente lipídico A del LPS es responsable de la actividad de la endotoxina, un importante factor de virulencia.

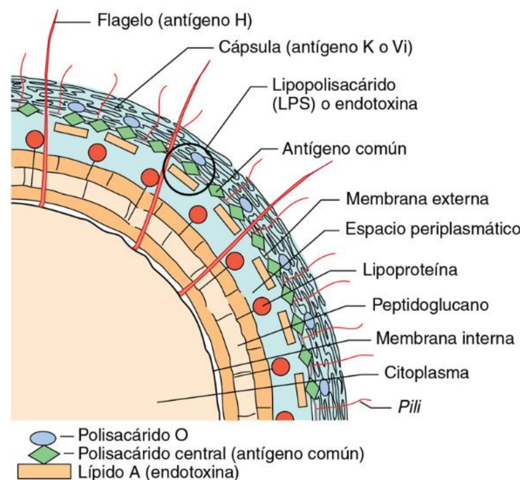


FIG. 25.2 Estructura antigénica de la pared celular de las enterobacterias.

La clasificación epidemiológica (serológica) de las enterobacterias se basa en tres grandes grupos de antígenos: los **polisacáridos O somáticos,** los **antígenos K** de la cápsula (polisacáridos específicos de tipo) y las **proteínas H** de los flagelos bacterianos. Los antígenos O específicos de cepa están presentes en cada género y especie, aunque es frecuente la reactividad cruzada entre los géneros que están muy relacionados (p. ej., *Salmonella* con *Citrobacter, Escherichia* con *Shigella*). Los antígenos K no suelen usarse para tipificar las cepas, pero son importantes porque pueden interferir en la detección de los antígenos O. Los antígenos H son proteínas flagelares termolábiles. La detección de estos antígenos tiene relevancia clínica, más allá de los estudios epidemiológicos, ya que algunas especies patógenas de bacterias se asocian a serotipos O y H específicos (p. ej., *E. coli* O157:H7 se asocia a diarrea y colitis hemorrágica).

La mayoría de las enterobacterias son móviles, a excepción de algunos géneros frecuentes (p. ej., *Klebsiella, Shigella* y *Yersinia*). Las cepas móviles están rodeadas por **flagelos** (peritricos). Un gran número de enterobacterias posee, asimismo, fimbrias (también conocidas como *pili*), las cuales se han subdividido en dos clases generales: fimbrias comunes codificadas por el cromosoma y *pili* sexuales codificados por plásmidos conjugativos. Las **fimbrias comunes** revisten importancia en la capacidad de la bacteria de adherirse a receptores específicos de la célula anfitriona, mientras que los ***pili* sexuales o conjugativos** facilitan el proceso de transferencia genética entre las bacterias.

Patogenia e inmunidad

Se han identificado numerosos factores de virulencia en los miembros de la familia Enterobacteriaceae. Algunos son comunes a todos los géneros (cuadro 25.2), mientras que otros son específicos de las cepas virulentas.

Cuadro 25.2 Factores de virulencia que se asocian con frecuencia a las enterobacterias

Endotoxina
Cápsula
Variación de fase antigénica
Sistemas de secreción de tipo III
Secuestro de factores de crecimiento
Resistencia al efecto bactericida del suero
Resistencia antimicrobiana

Endotoxina

La **endotoxina** es un factor de virulencia que comparten las bacterias gramnegativas aerobias y algunas anaerobias. La actividad de esta endotoxina depende del componente **lípido A** del lipopolisacárido, que se libera durante la lisis celular. Muchas de las manifestaciones sistémicas de las infecciones por bacterias gramnegativas se inician por la endotoxina como la activación del complemento, la liberación de citocinas, la leucocitosis, la trombocitopenia, la coagulación intravascular diseminada, la fiebre, la disminución de la circulación periférica, el *shock* y la muerte.

Cápsula

Las enterobacterias encapsuladas se protegen de la fagocitosis mediante los antígenos capsulares hidrofílicos, los cuales repelen la superficie hidrofóbica de la célula fagocítica. Estos antígenos interfieren en la unión de los anticuerpos a las bacterias y son poco inmunógenos o activadores del complemento. Sin embargo, el papel protector de la cápsula se reduce cuando el paciente desarrolla anticuerpos anticapsulares específicos.

Variación de fase antigénica

La expresión de los antígenos O somáticos, de los antígenos capsulares K y de los antígenos flagelares H está bajo el control genético del microorganismo. Cada uno de estos antígenos se puede expresar alternativamente o bien no expresarse en absoluto (variación de fase), una característica que protege a las bacterias de la destrucción celular mediada por anticuerpos.

Sistemas de secreción de tipo III

Varias bacterias distintas (p. ej., *Yersinia, Salmonella, Shigella, Escherichia* enteropatógena, *Pseudomonas, Chlamydia*) poseen un mismo sistema efector común para traspasar sus factores de virulencia a las células eucariotas diana. Se ha de pensar en el **sistema de secreción de tipo III** como si fuera una jeringa molecular de alrededor de 20 proteínas que facilita la transferencia de los factores de virulencia bacterianos dentro de las células del huésped diana. Aunque los factores de virulencia y sus efectos son diferentes entre los distintos bacilos gramnegativos, el mecanismo general por el que se introducen los factores de virulencia es el mismo. En ausencia del sistema de secreción de tipo III, las bacterias presentan una menor virulencia.

Secuestro de factores de crecimiento

Los medios de cultivo enriquecidos aportan nutrientes a los microorganismos, pero las bacterias se tienen que comportar como carroñeras con los nutrientes en condiciones *in vivo*. El hierro es un importante factor de crecimiento para las bacterias, pero se encuentra unido a las **proteínas heme** (p. ej., hemoglobina, mioglobina) o a las **proteínas quelantes del hierro** (p. ej., transferrina, lactoferrina). Las bacterias contrarrestan esta unión produciendo sus propios **sideróforos** competitivos o compuestos quelantes del hierro (p. ej., **enterobactina** y **aerobactina**). El hierro se puede liberar, igualmente, desde las células del huésped como consecuencia de la acción de hemolisinas sintetizadas por las bacterias.

Resistencia al efecto bactericida del suero

Mientras que muchas bacterias se pueden eliminar rápidamente de la sangre, los microorganismos virulentos que son capaces de producir infecciones sistémicas con frecuencia son resistentes a la acción bactericida del suero. La cápsula bacteriana puede proteger a los microorganismos de este efecto bactericida, así como otros factores que evitan la unión de los componentes del complemento a las bacterias y su eliminación posterior mediada por el complemento.

Resistencia antimicrobiana

Tan pronto como se introducen nuevos antibióticos, los microorganismos pueden desarrollar resistencias a estos. Esta resistencia puede estar codificada en plásmidos transferibles e intercambiarse entre especies, géneros e incluso familias de bacterias. En los últimos años, la adquisición de genes de resistencia ha creado algunas Enterobacteriaceae, sobre todo *Klebsiella,* resistentes a todas las clases de antibióticos.

Escherichia coli

E. coli es el miembro más frecuente e importante del género *Escherichia*. Este microorganismo se asocia a múltiples enfermedades, que incluyen la gastroenteritis e infecciones extraintestinales, como las ITU, meningitis y sepsis. Multitud de cepas son capaces de producir enfermedad y algunos serotipos se asocian a una mayor virulencia (p. ej., *E. coli* O157 es la causa más frecuente de colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico urémico [SHU]).

Patogenia e inmunidad

E. coli posee una amplia variedad de factores de virulencia (tabla 25.2). Además de los factores generales que comparten todos los miembros de la familia Enterobacteriaceae, las cepas de *Escherichia* poseen unos factores de virulencia especializados que se pueden clasificar en dos categorías generales: adhesinas y exotoxinas. La función de estos factores se comenta en profundidad en los siguientes apartados.

Factores de virulencia especializados asociados a *Escherichia coli*

Bacteria	Adhesinas	Exotoxinas
ECET	Antígenos del factor de colonización (CFA/I, CFA/II, CFA/III)	Toxina termolábil (LT-1); toxina termoestable (STa)
ECEP	BFP; intimina	
ECEA	Fimbrias adherentes agregantes (AAF/I, AAF/II, AAF/III)	Toxina termoestable enteroagregante; toxina codificada por plásmidos
ECTS	BFP; intimina	Toxinas Shiga (Stx-1, Stx-2)
ECEI	Antígeno del plásmido invasivo	Hemolisina (HlyA)
Patógenos urológicos	*Pili* P; fimbrias Dr	

BFP, pili formadores de haces; *ECEA, E. coli* enteroagregativa; *ECEI, E. coli* enteroinvasiva; *ECEP, E. coli* enteropatógena; *ECET, E. coli* enterotoxigénica; *ECTS, E. coli* productor de toxina Shiga.

Epidemiología

En el tubo digestivo existen grandes cantidades de *E. coli*. Aunque estos microorganismos pueden comportarse como patógenos oportunistas cuando los intestinos se perforan y las bacterias acceden a la cavidad peritoneal, la mayor parte de *E. coli* que causan enfermedad digestiva y extraintestinal lo hacen porque han adquirido factores de virulencia específicos codificados en plásmidos o en ácido desoxirribonucleico (ADN) de bacteriófagos. La eficacia de *E. coli* como patógeno se ilustra por el hecho de que estas bacterias son: 1) los bacilos gramnegativos que con más frecuencia se aíslan de pacientes con sepsis (fig. 25.3); 2) responsables de más del 80% de las ITU adquiridas en la comunidad y del mismo número de las infecciones hospitalarias, y 3) una causa destacada de gastroenteritis. La mayoría de las infecciones (salvo la gastroenteritis y la meningitis neonatales) son endógenas, de forma que el *E. coli* de la propia flora microbiana normal del paciente consigue ocasionar infección cuando sus defensas se alteran (p. ej., a través de un traumatismo o supresión de la inmunidad).

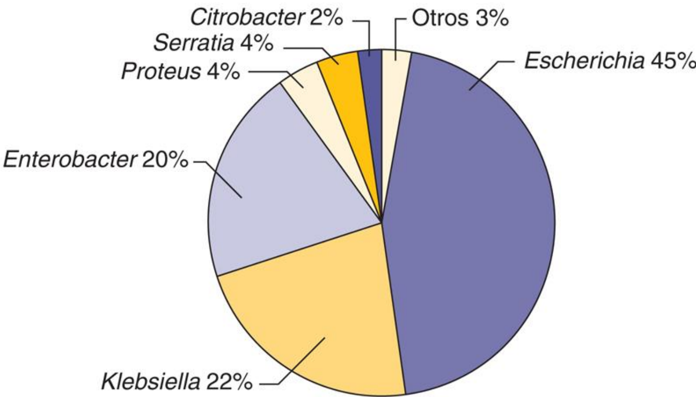


FIG. 25.3 Incidencia de enterobacterias que se asocian a bacteriemia. (Datos por cortesía del Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, MO.)

Enfermedades clínicas

Gastroenteritis

Las cepas de *E. coli* que provocan gastroenteritis se subdividen en los cinco principales grupos siguientes: *E. coli* enterotoxigénica, enteropatógena, enteroagregativa, productora de toxina Shiga y enteroinvasiva (ECEI) (tabla 25.3). Los tres primeros grupos ocasionan principalmente una diarrea secretora que afecta al intestino delgado, mientras que los dos últimos afectan sobre todo al intestino grueso.

Tabla 25.3

Gastroenteritis por *Escherichia coli*

Microorganismo	Lugar de acción	Enfermedad	Patogenia	Diagnóstico
ECET	Intestino delgado	Diarrea del viajero; diarrea del lactante en países en desarrollo; diarrea acuosa, vómitos, espasmos abdominales, náuseas, febrícula	Enterotoxinas ST y/o LT mediadas por plásmidos que estimulan la hipersecreción de líquidos y electrólitos	En Estados Unidos la mayoría de los brotes están causados por cepas productoras de ST; se dispone de dos inmunoanálisis comerciales para la detección de ST en muestras clínicas y cultivos; se utilizan análisis por PCR en las muestras clínicas
ECEP	Intestino delgado	Diarrea del lactante en países en desarrollo; diarrea acuosa y vómitos, heces no sanguinolentas; se considera muy infrecuente en Estados Unidos	Histopatología A/E mediada por plásmidos con la alteración de la estructura normal de la microvellosidad, lo que da lugar a malabsorción y diarrea	Adherencia característica a las células HEp-2 o HeLa; se han desarrollado sondas y pruebas de amplificación para los *pili* formadores de haces codificados por plásmidos y para los genes diana en el islote de patogenicidad del «locus del borramiento-eliminación del enterocito»
ECEA	Intestino delgado	Diarrea del lactante en países en desarrollo y probablemente en los desarrollados; diarrea del viajero; diarrea acuosa persistente con vómitos, deshidratación y febrícula	Adherencia agregativa de los bacilos mediada por plásmidos («ladrillos apilados») con acortamiento de las microvellosidades, infiltración mononuclear y hemorragia; disminución de la absorción de líquidos	Adherencia característica a las células HEp-2; se han desarrollado sondas de ADN y pruebas de amplificación para el plásmido conservado
ECTS	Intestino grueso	Inicialmente diarrea acuosa, seguida de diarrea sanguinolenta (colitis hemorrágica) con espasmos abdominales; sin fiebre o con febrícula; puede progresar a síndrome hemolítico urémico	ECTS evoluciona a partir de ECEP; lesiones A/E con destrucción de la microvellosidad intestinal, que da lugar a disminución de la absorción; anatomía patológica mediada por las toxinas citotóxicas Shiga (Stx-1, Stx-2), que interrumpen la síntesis de proteínas	Cribado de O157:H7 con agar de MacConkey con sorbitol; confirmación por serotipado; enzimoinmunoanálisis (ELISA, aglutinación por látex) para la detección de las toxinas Stx en las muestras de heces y en las bacterias cultivadas; se han desarrollado sondas de ADN y pruebas de amplificación para las toxinas Stx
ECEI	Intestino grueso	Rara en los países en desarrollo y en los desarrollados; fiebre, espasmos, diarrea acuosa; puede progresar a disentería con escasas heces sanguinolentas	Invasión mediada por plásmidos y destrucción de las células que recubren el colon	Prueba de Sereny (queratoconjuntivitis en el cobaya); ensayo de placa en células HeLa; sondas y pruebas de amplificación para los genes reguladores de la invasión (no discrimina entre ECEI y *Shigella*)

ADN, ácido desoxirribonucleico; *A/E*, anclaje/eliminación-borramiento; *ECEA*, *E. coli* enteroagregativa; *ECEI*, *E. coli* enteroinvasiva; *ECEP*, *E. coli* enteropatógena; *ECET*, *E. coli* enterotoxigénica; *ECTS*, *E. coli* productora de toxina Shiga; *ELISA*, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *LT*, toxina lábil; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa; *ST*, toxina estable.

E. COLI ENTEROTOXIGÉNICA

E. coli **enterotoxigénica (ECET)** es una de las causas más frecuentes de enfermedad diarreica bacteriana en los países en vías de desarrollo (se calculan unos 840 millones de casos anuales), y se estima que el 30% de quienes viajan a esos países pueden padecerla. El inóculo para producir la enfermedad es alto, de forma que las infecciones **se adquieren fundamentalmente por el consumo de aguas o alimentos contaminados por heces.** No se produce la transmisión de persona a persona. La **diarrea secretora** causada por ECET se produce tras un período de incubación de 1-2 días y persiste durante un promedio de 3-5 días. Los síntomas (diarrea acuosa no sanguinolenta con dolores cólicos abdominales; con menos frecuencia, náuseas y vómitos) se parecen a los descritos en el cólera, aunque suelen ser más leves, si bien la mortalidad es alta en los individuos malnutridos y en aquellos con enfermedades de base, y en particular en los niños y los ancianos.

Para que se produzca la enfermedad es preciso que la bacteria se una al epitelio a través de proteínas de superficie bacterianas (factores de colonización [CF, *colonization factors*]) y la elaboración de dos enterotoxinas, termoestable y termolábil. Los genes para los CF y las enterotoxinas se codifican en un plásmido transmisible. Los CF se subdividen en familias (CFA/I, CFA/II, CFA/IV son los más frecuentes) y se dividen aún más por sus propiedades antigénicas (antígenos de superficie coli [CS, *coli surface antigens*]). Se han descrito más de 20 CF CS y la especificidad del huésped se define por su afinidad para los receptores en la célula huésped.

ECET sintetiza dos clases de enterotoxinas: **toxinas termoestables (STa y STb)** y **toxinas termolábiles (LT-I, LT-II).** La toxina termoestable STa, pero no STb, se asocia también con enfermedad en el ser humano, se detecta en el 75-80% de las ECET, sola o asociada a LT, y es responsable de la mayoría de los casos de enfermedad grave, más que las cepas de ECET que solo tienen LT. La STa es un péptido pequeño y monomérico que se une al receptor transmembrana de la guanilato ciclasa, lo que provoca un **aumento de las concentraciones de guanosina monofosfato cíclico (GMPc)** y la posterior hipersecreción de líquidos, así como inhibición de la absorción de líquidos. De las toxinas termolábiles, LT-I es la que se asocia con más frecuencia a enfermedad en el ser humano. LT-I es funcional y estructuralmente semejante a la toxina del cólera (80% de homología) y está formada por una subunidad A y por cinco subunidades B idénticas. Las subunidades B se unen al mismo receptor que la toxina del cólera (gangliósidos GM_1), así como a otras glucoproteínas de superficie en las células epiteliales del intestino delgado. Después de la endocitosis, la subunidad A de LT-I atraviesa la membrana de la vacuola e interacciona con una proteína de membrana que regula la adenilato ciclasa. El resultado neto es el **aumento de las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc),** lo que produce un incremento de la secreción de cloruro y una disminución de la absorción de cloruro y de sodio, que se manifiestan con diarrea acuosa. La exposición a la toxina estimula también la secreción de prostaglandinas y la producción de citocinas inflamatorias, lo que da lugar a una mayor pérdida de líquidos.

E. COLI ENTEROPATÓGENA

Dos grupos de *E. coli* responsables de enfermedad entérica (*E. coli* enteropatógena [ECEP] y algunos *E. coli* productores de toxina Shiga [ECTS]) poseen un grupo de genes de virulencia localizados en islotes de patogenicidad denominados **locus de «borramiento» (eliminación) de enterocitos (LEE).** Las bacterias en el grupo ECEP heterogéneo fueron las primeras cepas de *E. coli* que se asociaron a brotes de enfermedad diarreica en las décadas de 1940 y 1950. Originariamente se caracterizaban por serotipos específicos responsables para cada uno de los brotes, pero en la actualidad se definen por: 1) la presencia de LEE, y 2) la ausencia de toxina Shiga. Las ECEP se subdividen en cepas típicas y atípicas en función de la presencia o ausencia de **plásmido de factor de adherencia de *E. coli*.** La enfermedad esporádica y los brotes son relativamente infrecuentes en los países desarrollados, y actualmente solo se comunican esporádicamente en países empobrecidos, y la enfermedad suele afectar fundamentalmente a los lactantes y suele asociarse sobre todo a las cepas atípicas. La enfermedad se transmite por exposición fecal-oral a superficies o productos alimentarios contaminados. Los seres humanos constituyen la única fuente de cepas típicas, mientras que tanto el hombre como algunos huéspedes animales son reservorios de las cepas atípicas.

La infección se caracteriza por la adhesión bacteriana a las células epiteliales del intestino delgado con la destrucción posterior de las microvellosidades **(histopatología de anclaje/borramiento-eliminación [A/E]).** La agregación inicial de las bacterias que determina la formación de microcolonias en la superficie de las células epiteliales viene mediada por los ***pili*** **formadores de haces** (**BFP,** *bundle-forming pili*) codificados por plásmidos; sin embargo, este plásmido no está presente en las ECEP atípicas. Los estadios posteriores del anclaje vienen regulados por los genes codificados en el **islote de patogenicidad del «locus de borramiento-eliminación de los enterocitos».** Este islote de más de 40 genes es responsable de la unión a la superficie de la célula huésped y su destrucción. Tras la unión laxa mediada por los BFP, se produce una secreción activa de proteínas hacia el interior de la célula huésped epitelial por el sistema de secreción de tipo III bacteriano. Una proteína, el **receptor de la intimina translocada (Tir),** se inserta en la membrana de la célula epitelial y actúa como receptor de una adhesina de la membrana externa bacteriana, la **intimina.** La unión de la intimina con Tir determina la polimerización de la actina y la acumulación de elementos del citoesqueleto por debajo de las bacterias ancladas, con pérdida de la integridad de la superficie celular y muerte de la célula.

La enfermedad se presenta fundamentalmente en niños menores de 2 años y se caracteriza por **diarrea acuosa** que puede ser grave y prolongada y que a menudo se acompaña de fiebre y vómitos. El inicio de la enfermedad puede ser rápido, en horas tras la ingestión de la ECEP, y aunque la mayoría de las infecciones se resuelven al cabo de unos pocos días, puede aparecer una diarrea persistente que obligue a la hospitalización.

E. COLI ENTEROAGREGATIVA

E. coli **enteroagregativa (ECEA)** es un grupo heterogéneo de cepas caracterizadas por su autoaglutinación en una disposición en «pilas de ladrillos» dispuesta sobre el epitelio del intestino delgado, y en algunos casos, del grueso. La prevalencia de la enfermedad causada por ECEA no está clara, ya que aún no se ha descubierto un único marcador molecular para estas bacterias. Los genes que codifican las adhesinas, toxinas como la toxina Shiga y otras proteínas de virulencia son sumamente variables entre las ECEA. Sin embargo, los análisis integrales de brotes en países desarrollados y en vías de desarrollo han demostrado que estas bacterias son frecuentes. Se han notificado brotes de gastroenteritis por ECEA en Estados Unidos, Europa y Japón y es posible que sea una causa importante de diarreas infantiles en los países desarrollados. Esta es una de las pocas bacterias asociadas a **diarrea crónica y retraso del crecimiento** en niños. De modo característico, tras la adhesión al epitelio, se estimula la secreción de citocinas, lo que condiciona el reclutamiento de neutrófilos y la progresión a diarrea inflamatoria. La enfermedad se caracteriza por diarrea secretora acuosa, a menudo con células inflamatorias y acompañada de fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Este proceso puede ser agudo o progresar a una diarrea persistente, sobre todo en niños y en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

E. coli productora de toxina Shiga

La nomenclatura de este grupo de *E. coli* es confusa, ya que reciben varios nombres, como **ECTS,** *E. coli* productora de verocitotoxina (ECVT) y *E. coli* enterohemorrágica (ECEH). Para arrojar algo de luz, podemos considerar el nombre ECVT desfasado y ECEH como un subgrupo de ECTS. Todos los miembros de este grupo se definen por la presencia de la toxina Shiga 1 (Stx-1) o 2 (Stx-2). Algunas cepas de ECEH, pero no todas, son positivas para el LEE y tienen una citopatología A/E, parecida a las cepas de ECEP. La clasificación de las ECTS se complica aún más porque el serotipo más frecuente asociado a enfermedad en el ser humano es el O157:H7, y los esfuerzos iniciales para diagnosticar la enfermedad se realizaron para determinar si el patógeno sospechoso pertenecía a dicho serotipo. Ahora se sabe que aunque el serotipo 157:H7 es el que con mayor frecuencia se asocia a enfermedad grave en el ser humano, representa menos del 50% de los serotipos responsables. Además, los serotipos prevalentes varían en función de las zonas geográficas. De este modo, el diagnóstico de la enfermedad por ECTS se basa ahora en la detección de las toxinas Shiga más que en la serotipificación de las cepas sospechosas (caso clínico 25.1).

Caso clínico 25.1 Brote multiestatal de infecciones por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (ECTS)

En 2006, *E. coli* O157 produjo un gran brote multiestatal de gastroenteritis. Este brote guardó relación con la contaminación de unas espinacas y se produjo un total de 173 casos en 25 estados, fundamentalmente en un período de 18 días. Este brote determinó el ingreso hospitalario de más del 50% de los pacientes con enfermedad demostrada, una frecuencia de síndrome hemolítico urémico del 16% y un fallecimiento. A pesar de la amplia distribución de las espinacas contaminadas, la publicación del brote y la rápida determinación de que esta era la causa permitieron su retirada de las fruterías y la interrupción del brote. Este brote ilustra cómo la contaminación de un alimento, incluso por pequeñas cantidades de microorganismos, puede ser el origen de un brote extenso por un microorganismo especialmente virulento, como las cepas de ECTS.

Se han establecido varios programas nacionales en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia para vigilar las enfermedades transmitidas por alimentos y han documentado una amplia prevalencia de enfermedad por ECTS en dichos países, así como en otros en los que se han documentado brotes. Se calcula que estas bacterias causan 73.000 infecciones y 60 fallecimientos cada año en Estados Unidos, aunque la conciencia de estos patógenos se asocia ahora a una disminución global de la prevalencia. La enfermedad por ECTS es más frecuente durante los meses cálidos y la incidencia máxima se describe en niños menores de 5 años. La mayoría de las infecciones se explica por el consumo de ternera u otros derivados cárnicos poco cocinados, agua, leche no pasteurizada o zumos de fruta (p. ej., zumo de manzana elaborado a partir de manzanas contaminadas con heces del ganado), verduras crudas como espinacas o frutas. La **ingesta de menos de 100 bacterias puede causar enfermedad** y se describe la transmisión de persona a persona.

La enfermedad provocada por ECTS va desde una diarrea leve no complicada hasta una **colitis hemorrágica** con dolor abdominal intenso y diarrea sanguinolenta. La enfermedad grave se asocia sobre todo a ECTS O157:H7. Inicialmente, la diarrea con dolor abdominal aparece en los pacientes tras 3-4 días de incubación. Los vómitos se describen en la mitad de los pacientes, pero no suele aparecer fiebre alta. A los 2 días de aparecer la enfermedad, el 30-65% de los pacientes sufre una diarrea sanguinolenta con dolor abdominal intenso. Los síntomas se resuelven por completo a los 4-10 días en la mayoría de los casos no tratados. El **SHU,** un trastorno que se caracteriza por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, es una complicación que afecta a una proporción comprendida entre el 5 y el 10% de los niños menores de 10 años. Los síntomas se resuelven en la mayoría de los casos no tratados que no se complican en 4-10 días; sin embargo, el 3-5% de los pacientes puede fallecer por SHU y pueden aparecer secuelas graves (p. ej., disfunción renal, hipertensión, manifestaciones del sistema nervioso central [SNC]) hasta en el 30% de los pacientes con SHU.

La Stx-1 es básicamente idéntica a la toxina Shiga producida por *S. dysenteriae* (de ahí el origen del nombre); Stx-2 muestra una homología del 60%. Ambas toxinas se adquieren a partir de bacteriófagos lisogénicos. Ambas poseen una subunidad A y cinco subunidades B, y estas últimas se unen a un glucolípido específico de la célula del huésped (globotriaosilceramida [Gb3]). Hay una alta concentración de receptores de Gb3 en las vellosidades intestinales y en las células endoteliales del riñón. Tras la internalización de la subunidad A, la toxina se escinde en dos moléculas, y el fragmento A_1 se une al ARNr 28S e interrumpe la síntesis de proteínas. Las cepas de ECTS que expresan ambas toxinas Shiga y actividad de anclaje y borramiento son más patógenas que las que solo producen una toxina Shiga.

El SHU se ha asociado sobre todo a la producción de Stx-2, que destruye las células endoteliales del glomérulo. Las lesiones en las células endoteliales inducen activación de las plaquetas y acumulación de trombina, lo que a su vez da lugar a disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal aguda. Las toxinas Shiga estimulan además la expresión de citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral γ, interleucina 6 [IL-6]) que, entre otros efectos, aumentan la expresión del Gb3 de la subunidad B.

E. coli enteroinvasiva

Las cepas de **ECEI** son infrecuentes tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Las cepas patogénicas se asocian fundamentalmente a un número limitado de serotipos O: O124, O143 y O164. Las cepas presentan una estrecha relación con las propiedades fenotípicas y patógenas de *Shigella*. Las bacterias son capaces de invadir y destruir el epitelio del colon para producir una enfermedad que se caracteriza inicialmente por **diarrea acuosa.** Una minoría de los pacientes evoluciona a la forma disentérica de la enfermedad, la cual se inicia con fiebre, espasmos abdominales y presencia de sangre y leucocitos en las heces.

Un grupo de genes bacterianos transportados en un plásmido median en la invasión **(genes *pInv*)** del epitelio del colon. Las bacterias lisan después las vacuolas fagocíticas y se replican en el citoplasma de la célula. El movimiento en el citoplasma y en las células epiteliales adyacentes está regulado por la formación de colas de actina (de manera semejante a lo que sucede en el caso de *Listeria*). Este proceso de destrucción de las células epiteliales con infiltración inflamatoria puede dar lugar a una ulceración colónica.

Infecciones extraintestinales

Infección del tracto urinario

La mayoría de los bacilos gramnegativos que producen ITU se originan en el colon, contaminan la uretra, ascienden hasta la vejiga y pueden migrar hasta el riñón o la próstata. Aunque la mayoría de las cepas de *E. coli* puede producir ITU, la enfermedad se relaciona con mayor frecuencia con ciertos serogrupos específicos. Estas bacterias son especialmente virulentas por su capacidad para producir **adhesinas** (principalmente *pili* P, AAF/I, AAF/II y Dr), que se unen a las células que recubren la vejiga y el tracto urinario superior (evitando la eliminación de las bacterias durante la micción) y **hemolisina HlyA,** que lisa los eritrocitos y otros tipos celulares (llevando a la liberación de citocinas y a la estimulación de la respuesta inflamatoria).

Meningitis neonatal

E. coli y los estreptococos del grupo B causan la mayoría de las infecciones del SNC en los niños menores de 1 mes. Alrededor del 75% de las cepas de *E. coli* poseen el **antígeno capsular K1.** Este serogrupo está habitualmente presente en el aparato digestivo de las mujeres embarazadas y de los recién nacidos. Sin embargo, no se conoce cuál es el mecanismo que gobierna la predilección de este serogrupo por la enfermedad en los neonatos.

Septicemia

De forma característica, la septicemia producida por los bacilos gramnegativos como *E. coli* proviene de infecciones del tracto urinario o digestivo (p. ej., fuga gastrointestinal que provoca una infección intraabdominal). La mortalidad que se asocia a la septicemia por *E. coli* es elevada en pacientes cuya inmunidad está alterada, o en los que la infección primaria se localiza en el abdomen o en el SNC.

Salmonella

La clasificación taxonómica del género *Salmonella* es problemática. Los estudios de homología del ADN han demostrado que la mayoría de los aislamientos con importancia clínica pertenecen a la especie *S. enterica*. Se han descrito más de 2.500 serotipos únicos para esta sola especie; sin embargo, estos serotipos se suelen recoger como especies individuales (p. ej., *S. typhi, S. choleraesuis, S. typhimurium, S. enteritidis*). Estos nombres son incorrectos, pues, por ejemplo, la nomenclatura correcta sería *S. enterica* serovariedad Typhi. En un intento de evitar las confusiones y conservar términos históricos, actualmente se suelen escribir los serotipos individuales con el serotipo en mayúsculas y sin cursivas. Por ejemplo, la forma habitual de llamar a *S. enterica* serovariedad Typhi sería *Salmonella* Typhi. Por coherencia, en este capítulo se utilizará esta nomenclatura.

Patogenia e inmunidad

Tras la ingesta y la llegada al estómago, las salmonelas se unen a la mucosa del **intestino delgado** e invaden las **células M (micropliegues)** localizadas en las placas de Peyer y los enterocitos. Las bacterias se quedan dentro de vacuolas endocíticas, donde se replican. Las bacterias también se pueden transportar a través del citoplasma y liberarse hacia la sangre o la circulación linfática. La regulación del anclaje, el englobamiento y la replicación se debe fundamentalmente a dos grandes agregados de genes **(islotes de patogenicidad I y II)** en el cromosoma bacteriano. El islote de patogenicidad I codifica las **proteínas invasivas secretadas por *Salmonella* y un sistema de secreción de tipo III** que inyecta las proteínas en el interior de la célula huésped. El islote de patogenicidad II contiene los genes que permiten a la bacteria escapar de la respuesta inmunitaria del huésped y un segundo sistema secretor de tipo III para esta función. La respuesta inflamatoria limita la infección al tracto gastrointestinal, media la liberación de prostaglandinas y estimula la AMPc y la secreción activa de líquidos.

Epidemiología

Salmonella puede colonizar a casi todos los animales, incluidas las aves de corral, los reptiles, el ganado, los roedores, los animales domésticos, las aves y el ser humano. La propagación de un animal a otro y el uso de piensos contaminados con *Salmonella* mantienen un **reservorio animal.** Algunos serotipos, como *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi, están muy bien **adaptados al ser humano** y no producen enfermedad en otros huéspedes. Otros serotipos de *Salmonella* (p. ej., *Salmonella* Choleraesuis) están adaptados a los animales y cuando infectan al ser humano pueden causar una enfermedad grave. Además, a diferencia de otros serotipos de *Salmonella,* las cepas muy adaptadas a los seres humanos (es decir, *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi) pueden sobrevivir en la vesícula biliar y establecer un estado de portador crónico. Por último, muchas cepas carecen de especificidad para un huésped y causan enfermedad tanto en los huéspedes humanos como en los animales.

La mayoría de las infecciones son consecuencia de la **ingestión** de productos alimentarios contaminados y, en los niños, de una transmisión directa por vía fecal-oral. La incidencia de la enfermedad es más elevada en niños menores de 5 años y en adultos mayores de 60 años que se infectan durante los meses de verano y otoño cuando los alimentos contaminados se consumen en reuniones sociales al aire libre. Las principales fuentes de infección en el ser humano son las **aves de corral,** los **huevos,** los **productos lácteos** y los productos preparados sobre superficies contaminadas (p. ej., tablas de cocina donde se prepararon aves sin cocinar). Se registran unos 50.000 casos de infecciones por *Salmonella* no tifoidea en Estados Unidos cada año, aunque se ha estimado que se producen más de 1,2 millones de infecciones y 400 muertes cada año. Las infecciones por *Salmonella* Typhi se contraen al ingerir agua o alimentos contaminados por un manipulador infectado. No existe ningún reservorio animal. Cada año se notifican en Estados Unidos un promedio de 400 a 500 infecciones por *Salmonella* Typhi, la mayoría de las cuales se adquirieron durante viajes al extranjero. A diferencia de lo anterior, se estima que cada año se producen 27 millones de infecciones y 200.000 muertes por *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi en todo el mundo. El riesgo de padecer la enfermedad es más alto en los niños desfavorecidos de los países en vías de desarrollo.

La dosis infecciosa para las infecciones por *Salmonella* Typhi es baja, por lo que es frecuente la transmisión de una persona a otra. Por el contrario, se necesita un gran inóculo (p. ej., entre 10^6 y 10^8 bacterias) para que se produzca enfermedad sintomática en el caso de otros serotipos de *Salmonella*. Estos microorganismos se pueden multiplicar hasta alcanzar concentraciones elevadas cuando los alimentos contaminados no se conservan adecuadamente (p. ej., a temperatura ambiente). La dosis infecciosa es menor en las personas de riesgo para la enfermedad debido a su edad, estado de inmunodepresión o coexistencia de una enfermedad subyacente (leucemia, linfoma, anemia drepanocítica) o reducción del pH gástrico.

Enfermedades clínicas

Existen las siguientes cuatro formas de infección por *Salmonella:* gastroenteritis, septicemia, fiebre entérica y colonización asintomática.

Gastroenteritis

La gastroenteritis es la **forma más frecuente de salmonelosis** en Estados Unidos. Los síntomas suelen aparecer entre las 6 y las 48 horas siguientes a la ingestión de agua o alimentos contaminados, con una sintomatología inicial de **náuseas, vómitos y diarrea no sanguinolenta.** Son también frecuentes la fiebre, los espasmos abdominales, las mialgias y la cefalea. En la forma aguda de la enfermedad se puede demostrar la afectación colónica. Los síntomas pueden persistir entre 2 y 7 días antes de la resolución espontánea.

Septicemia

Todas las especies de *Salmonella* pueden dar lugar a bacteriemia, aunque las infecciones por *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi y *Salmonella* Choleraesuis son las que con mayor frecuencia la producen. El riesgo de bacteriemia por *Salmonella* es más alto en pacientes pediátricos, geriátricos y en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., infectados por VIH, drepanocitosis, inmunodeficiencias congénitas). La presentación clínica de la bacteriemia por *Salmonella* es idéntica a la de otras bacteriemias por gramnegativos, aunque pueden aparecer infecciones supurativas localizadas (p. ej., osteomielitis, endocarditis y artritis) hasta en el 10% de los pacientes.

Fiebre entérica

Salmonella Typhi produce una enfermedad febril conocida como **fiebre tifoidea.** Una forma leve de esta enfermedad, la **fiebre paratifoidea,** se produce por *Salmonella* Paratyphi A, *Salmonella* Schottmuelleri (anteriormente conocida como *Salmonella* Paratyphi B) y *Salmonella* Hirschfeldii (anteriormente conocida como *Salmonella* Paratyphi C). Muy infrecuentemente, otros serotipos de *Salmonella* pueden producir un síndrome similar. Las bacterias responsables de la fiebre entérica pasan a través de las células que tapizan el intestino y son engullidas por los macrófagos. Se replican después de ser transportadas al hígado, el bazo y la médula ósea. Entre 10 y 14 días después de la ingestión de los bacilos, los pacientes presentan fiebre que va aumentando progresivamente, con síntomas inespecíficos como cefalea, mialgias, malestar general y anorexia. Estos síntomas duran 1 semana o más y después aparecen síntomas gastrointestinales. Este ciclo se corresponde con una fase bacteriémica inicial que se sigue de la colonización de la vesícula biliar y posteriormente de la reinfección del intestino. La fiebre entérica es una enfermedad clínica grave, que se debe sospechar en pacientes febriles que hayan viajado recientemente a países en vías de desarrollo en los que la enfermedad es endémica (caso clínico 25.2).

Caso clínico 25.2 Infección por *Salmonella* Typhi

Scully y cols. (*N Engl J Med* 345:201-205, 2007) describieron el caso de una mujer de 25 años que fue ingresada en un hospital de Boston por fiebre persistente que no respondía a amoxicilina, paracetamol o ibuprofeno. Residía en Filipinas y estaba de viaje en Estados Unidos desde hacía 11 días. A la exploración presentaba fiebre, hepatomegalia, dolor abdominal y alteraciones en la analítica de orina. Se obtuvieron hemocultivos en el momento del ingreso hospitalario y al día siguiente se confirmó el crecimiento de *Salmonella* Typhi. Como el microorganismo era sensible a las fluoroquinolonas, se eligió este tratamiento. A los 4 días la fiebre desapareció y la paciente recibió el alta para poder volver a su país. Aunque la fiebre tifoidea puede ser un cuadro muy grave con riesgo para la vida, inicialmente puede manifestarse con síntomas inespecíficos, como demuestra este caso.

Colonización asintomática

Las especies de *Salmonella* responsables de producir las fiebres tifoidea y paratifoidea se mantienen por la colonización del ser humano. La **colonización crónica** durante más de 1 año después de una enfermedad sintomática se produce en el 1-5% de los pacientes, y la vesícula biliar es el reservorio en la mayoría de ellos. La colonización crónica por otras especies de *Salmonella* sucede en menos del 1% de los pacientes y no es una fuente importante de infección del ser humano.

Shigella

La clasificación taxonómica de *Shigella* que se está empleando en la actualidad es sencilla, pero técnicamente incorrecta. Se han descrito cuatro especies con casi 50 serogrupos basados en el antígeno O: *S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* y *S. sonnei*. No obstante, los análisis de ADN han determinado que estas cuatro especies constituyen, en realidad, biogrupos dentro de la especie *E. coli.* Se han conservado sus nombres históricos debido a que su designación como *E. coli* podría generar confusión.

Patogenia e inmunidad

Shigella causa la enfermedad al invadir y replicarse en las células que tapizan el **colon.** Las proteínas de los genes estructurales intervienen en la adherencia de los microorganismos a las células, así como en su invasión, replicación intracelular y diseminación de una célula a otra. Estos genes se hallan en un gran plásmido de virulencia, pero su regulación corresponde a genes cromosómicos. Por tanto, la presencia del plásmido no garantiza una actividad genética funcional.

Las especies de *Shigella* parecen incapaces de unirse a las células mucosas diferenciadas; en lugar de ello, parece que se unen en primer lugar e invaden a las células M de las placas de Peyer. El **sistema de secreción de tipo III** interviene en la secreción de cuatro proteínas (**IpaA, IpaB, IpaC** e **IpaD**) en las células epiteliales y en los macrófagos. Estas proteínas hacen que se ondulen las membranas de las células diana, lo que permite que las bacterias sean engullidas. Las shigelas lisan la vacuola fagocítica y se replican en el citoplasma de la célula del huésped (al contrario de lo que ocurre con *Salmonella*, que se replica en el interior de la vacuola). Con la reorganización de los filamentos de actina en las células del huésped, las bacterias son empujadas a través del citoplasma hasta las células adyacentes, donde tiene lugar el **paso de una célula a otra.** De este modo, los microorganismos de *Shigella* disfrutan de protección contra la destrucción inmunitaria. Las shigelas sobreviven a la fagocitosis al inducir la muerte celular programada **(apoptosis).** Este proceso comporta, igualmente, la liberación de IL-1β, lo que atrae a los leucocitos polimorfonucleares hacia los tejidos infectados, desestabiliza la integridad de la pared intestinal y permite que las bacterias lleguen hasta las células epiteliales más profundas.

Las cepas de *S. dysenteriae* producen una exotoxina, la **toxina Shiga.** Al igual que la toxina Shiga producida por ECTS, esta toxina tiene una subunidad A y cinco subunidades B. Las subunidades B se unen a un glucolípido de la célula del huésped (Gb3) y facilitan la transferencia de la subunidad A hacia el interior de la célula. La subunidad A escinde el ARNr 28S de la unidad ribosómica de 60S, evitando de este modo la unión del aminoacil-ARN de transferencia y alterando la síntesis de proteínas. La principal manifestación de la actividad de la toxina son los daños ocasionados al epitelio intestinal; sin embargo, la toxina Shiga puede causar daño en las células endoteliales glomerulares en un pequeño número de pacientes, lo que da lugar a insuficiencia renal (SHU).

Epidemiología

Los seres humanos son el único reservorio para *Shigella*. Se estima que cada año se producen en Estados Unidos casi 500.000 infecciones por *Shigella*. Esta cifra palidece si se compara con los 90 millones de casos que ocurren cada año en todo el mundo. ***S. sonnei*** es responsable de casi un 85% de las infecciones en Estados Unidos, pero en los países en desarrollo predomina ***S. flexneri.*** Se producen epidemias por ***S. dysenteriae,*** una especie especialmente virulenta, en África Occidental y Centroamérica y la mortalidad por caso es del 5-15%.

La shigelosis es una enfermedad principalmente pediátrica y el 60% de las infecciones afecta a niños menores de 10 años. La enfermedad endémica en adultos es frecuente en hombres homosexuales y en los contactos domésticos de los niños infectados. Se producen brotes epidémicos en guarderías, centros de día e instituciones de acogida (caso clínico 25.2). La shigelosis **se transmite de persona a persona** por vía fecal-oral, principalmente a partir de personas con manos contaminadas y con menos frecuencia a través del agua o los alimentos. Dado que basta con 100-200 bacterias para provocar la enfermedad, la shigelosis se transmite con rapidez en las comunidades en las que los niveles de higiene personal y las normas sanitarias son bajos.

Caso clínico 25.3 Infecciones por *Shigella* en guarderías

En 2005, tres estados notificaron brotes de infecciones por *Shigella* resistente a múltiples fármacos en guarderías. Se describieron 532 casos en la región de Kansas City, con una edad mediana de los pacientes de 6 años (Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR* 55:1068-1071, 2006). El patógeno predominante fue una cepa multirresistente de *S. sonnei* y un 89% de los aislamientos eran resistentes a ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol. La shigelosis se disemina con facilidad en las guarderías por el mayor riesgo de contaminación fecal y la baja dosis infecciosa responsable de la enfermedad. Los padres y profesores, además de los compañeros de colegio, tienen un riesgo aumentado de enfermedad.

Caso clínico 25.4 Peste humana en Estados Unidos

En 2006, se notificaron 13 casos de peste humana en total en Estados Unidos: 7 en Nuevo México, 3 en Colorado, 2 en California y 1 en Texas (Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR* 55:940-943, 2006). A continuación, se describe el caso de un hombre de 30 años con la presentación clásica de la peste bubónica. El 9 de julio, este hombre acudió a su hospital de zona por fiebre de 3 días de evolución, con náuseas, vómitos y adenopatías inguinales derechas. Recibió el alta sin tratamiento y a los 3 días regresó al hospital, donde fue ingresado con sepsis e infiltrados pulmonares bilaterales. Se le puso en aislamiento respiratorio y recibió tratamiento con gentamicina, a la cual respondió. Los hemocultivos y el cultivo de los ganglios aumentados de tamaño fueron positivos para *Yersinia pestis*. Estas bacterias también se recuperaron en pulgas recogidas cerca del domicilio del paciente. Los reservorios típicos de la peste selvática son los mamíferos pequeños y los vectores son las pulgas. Cuando los mamíferos fallecen, las pulgas buscan huéspedes humanos.

Enfermedades clínicas

La shigelosis se caracteriza por la presencia de **espasmos abdominales, diarrea, fiebre** y **heces sanguinolentas.** Los signos y síntomas clínicos de la enfermedad aparecen entre 1 y 3 días tras la ingestión de las bacterias. Las shigelas colonizan inicialmente el intestino delgado y comienzan a multiplicarse en las primeras 12 horas. El primer signo de infección (una profusa diarrea acuosa sin indicios histológicos de invasión mucosa) se relaciona con la acción de una enterotoxina. Sin embargo, la característica fundamental de la shigelosis son los espasmos abdominales y el tenesmo (esfuerzos de defecación), con abundante pus y sangre en las heces. Es consecuencia de la invasión de la mucosa colónica por las bacterias. En las heces se observan numerosos neutrófilos, eritrocitos y mucosidad. La infección suele resolverse de forma espontánea, aunque se recomienda el tratamiento antibiótico con el fin de reducir el riesgo de diseminación secundaria a los miembros de la familia y a otros contactos. La colonización asintomática del colon por los microorganismos se produce en un pequeño número de pacientes y configura el reservorio para nuevas infecciones.

Yersinia

Los patógenos humanos mejor conocidos del género *Yersinia* son ***Y. pestis, Y. enterocolitica*** y ***Y. pseudotuberculosis.*** *Y. pestis* es un patógeno muy virulento, que produce una enfermedad sistémica de alta mortalidad llamada **peste;** *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son patógenos principalmente entéricos que son relativamente infrecuentes y raras veces se cultivan en la sangre.

Patogenia e inmunidad

Una característica común de las especies patógenas de *Yersinia* es su capacidad para **resistir la destrucción por fagocitosis.** Esta propiedad se basa en el sistema de secreción de tipo III. Al entrar en contacto con células fagocíticas, las bacterias secretan unas proteínas en el fagocito que desfosforilan varias proteínas que son necesarias para la fagocitosis (producto del gen *Yop*H), inducen citotoxicidad a través de la alteración de los filamentos de actina (producto del gen *Yop*E) e inician la apoptosis en los macrófagos (producto del gen *YopJ*/P). El sistema de secreción de tipo III inhibe, igualmente, la producción de citocinas, con lo que disminuye la respuesta inflamatoria inmunitaria a la infección.

Y. pestis posee dos plásmidos adicionales que codifican genes de virulencia: 1) gen de la fracción 1 *(f1)*, que codifica una **cápsula proteica** antifagocítica, y 2) gen de la **proteasa del activador del plasminógeno *(pla)*,** que degrada los componentes C3b y C5a del complemento, evitando así la opsonización y la migración fagocítica, respectivamente. El gen *pla* degrada también los coágulos de fibrina, lo que permite la rápida diseminación de *Y. pestis*. Otros factores de virulencia que se asocian específicamente a *Y. pestis* son la resistencia al suero y la capacidad del microorganismo de absorber hierro orgánico gracias a un mecanismo sideróforo independiente.

Epidemiología

Todas las infecciones por *Yersinia* son **zoonóticas,** de modo que el ser humano constituye un huésped accidental. Se distinguen dos formas de infección por *Y. pestis:* la **peste urbana,** en la que las ratas constituyen el reservorio natural, y la **peste salvaje,** que produce infecciones en ardillas, conejos, ratas de campo y gatos domésticos. Los cerdos, los roedores, el ganado y los conejos son los reservorios naturales de *Y. enterocolitica,* mientras que los roedores, los animales salvajes y las aves de caza son los reservorios naturales de *Y. pseudotuberculosis.*

La peste, producida por *Y. pestis,* ha sido una de las enfermedades más devastadoras de la historia. Las epidemias de peste ya se recogían en el Antiguo Testamento. La primera de las tres grandes pandemias (la peste urbana) comenzó en Egipto en el año 541 d. C. y se extendió por el norte de África, Europa, Asia Central y Meridional y Arabia. En el momento en que esta pandemia terminó, a mediados del siglo VIII, la mayoría de la población de estos países había muerto de peste. La segunda pandemia, que comenzó en la década de 1320, causó (en un período de 5 años) más de 25 millones de muertes únicamente en Europa (del 30% al 40% de la población). La tercera pandemia comenzó en China en la década de 1860 y se extendió a África, Europa y América. Se siguen viendo en la actualidad casos epidémicos y esporádicos. Últimamente, se han descrito una media de 10 casos anuales en Estados Unidos, con enfermedad principalmente del tipo peste salvaje y presente en los estados occidentales.

La **peste urbana** se mantiene en las poblaciones de ratas y se extiende entre las **ratas** o entre estas y el ser humano a través de **pulgas** infectadas. Las pulgas se infectan al alimentarse de la sangre de una rata bacteriémica. Tras la replicación de las bacterias en el intestino de la pulga, los microorganismos se pueden transferir a otro roedor o al ser humano. La peste urbana se ha eliminado de la mayoría de las comunidades mediante un control eficaz de las poblaciones de ratas y una higiene más adecuada. Por el contrario, la **peste salvaje** es difícil o imposible de eliminar, como consecuencia de la distribución universal de los **reservorios mamíferos y de las pulgas vectores.** *Y. pestis* provoca una infección mortal en el reservorio animal, de modo que los patrones cíclicos de la enfermedad en el ser humano se producen a medida que el número de huéspedes reservorio infectados aumenta o disminuye. Las infecciones se pueden producir también por la ingestión de animales contaminados o la manipulación de tejidos de animales contaminados. Aunque este microorganismo es muy infeccioso, la transmisión de una persona a otra es infrecuente a no ser que el paciente presente afectación pulmonar.

Y. enterocolitica es una causa frecuente de enterocolitis en Escandinavia y en otros países del norte de Europa, así como en las zonas frías de Norteamérica. En Estados Unidos se registra aproximadamente una infección confirmada mediante cultivos por cada 100.000 habitantes y año, y el 90% de las infecciones se asocia al consumo de carne, leche o agua contaminada. La mayoría de los estudios muestran que estas infecciones son más frecuentes durante los meses fríos. La virulencia de este microorganismo se asocia a ciertos serogrupos específicos. Los serogrupos que se encuentran con mayor frecuencia en Europa, África, Japón y Canadá son O3 y O9. El serogrupo O8 se ha identificado en Estados Unidos. *Y. pseudotuberculosis* es una causa relativamente rara de enfermedad en el ser humano.

Enfermedades clínicas

Las dos manifestaciones clínicas de la infección por *Y. pestis* son la peste bubónica y la peste neumónica. La **peste bubónica** se caracteriza por un período de incubación no superior a 7 días desde la picadura de una pulga infectada. Los pacientes presentan fiebre alta y un **bubón** doloroso (adenopatía inflamatoria) en la ingle o en la axila. La bacteriemia se desarrolla rápidamente en ausencia de tratamiento, y hasta un 75% de los afectados fallece. El período de incubación (2 o 3 días) es más corto en los pacientes con **peste neumónica.** Inicialmente, estos pacientes presentan fiebre y malestar general, y los síntomas pulmonares se inician en el plazo de 1 día. Estos pacientes presentan elevada infectividad; la transmisión de una persona a otra ocurre por medio de partículas aerosolizadas. La tasa de mortalidad de los pacientes con peste neumónica no tratada supera el 90%.

Aproximadamente dos tercios de las infecciones por *Y. enterocolitica* originan **enterocolitis,** como su propio nombre indica. La gastroenteritis se asocia de forma característica a la ingestión de agua o alimentos contaminados. Después de un período de incubación comprendido entre 1 y 10 días (media, de 4 a 6 días), el afectado desarrolla una entidad que se caracteriza por la presencia de diarrea, fiebre y dolor abdominal, y que puede durar hasta 1 o 2 semanas. Se puede desarrollar una forma crónica de la enfermedad que llega a persistir a lo largo de varios meses. La enfermedad afecta al íleon terminal y puede parecer una apendicitis aguda en caso de afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos. La infección por *Y. enterocolitica* es más frecuente en niños, y la **seudoapendicitis** supone un problema particular de este grupo de edad. *Y. pseudotuberculosis* puede producir también una enfermedad entérica con idénticos rasgos clínicos. Otras manifestaciones que se ven en los adultos son la septicemia, la artritis, el absceso intraabdominal, la hepatitis y la osteomielitis.

En 1987 se describió por primera vez la producción de **bacteriemia postransfusional** y *shock* endotóxico por *Y. enterocolitica*. Debido a que los microorganismos de *Yersinia* **pueden desarrollarse a 4 °C,** estos microorganismos se pueden multiplicar hasta alcanzar elevadas concentraciones en los productos sanguíneos ricos en nutrientes que se almacenan en el refrigerador.

Otras enterobacterias

Klebsiella

Las bacterias pertenecientes al género *Klebsiella* poseen una cápsula notoria que confiere el aspecto mucoide a las colonias aisladas y la mayor virulencia de los microorganismos *in vivo*. Además, varias cepas de *Klebsiella* resistentes a todos los antibióticos β-lactámicos, incluidos los carbapenémicos, así como la mayoría de las demás clases de antibióticos, son cada vez más frecuentes en todo el mundo. El tratamiento de los pacientes con infecciones por *Klebsiella* es un problema clínico importante.

Los miembros de este género que se aíslan con mayor frecuencia son ***K. pneumoniae*** y ***K. oxytoca,*** los cuales pueden producir una **neumonía lobular** primaria adquirida en el hospital o en la comunidad. Las neumonías por las distintas especies de *Klebsiella* conllevan generalmente la destrucción necrótica de los espacios alveolares, la formación de cavidades y la producción de esputos hemoptoicos. Estas bacterias producen también infecciones de heridas, de tejidos blandos e ITU.

El microorganismo conocido anteriormente como *Donovania granulomatis* y, después, *Calymmatobacterium granulomatis* se ha clasificado de nuevo como ***K. granulomatis.*** *K. granulomatis* constituye el agente etiológico del **granuloma inguinal,** una enfermedad granulomatosa que afecta a los genitales y al área inguinal (figs. 25.4 y 25.5). Por desgracia, esta enfermedad se denomina con frecuencia **donovanosis** en referencia al origen histórico del nombre del género. El granuloma inguinal es una enfermedad rara en Estados Unidos, pero constituye una entidad endémica en algunas zonas de Nueva Guinea, el Caribe, Sudamérica, India, la región meridional de África, Vietnam y Australia. Se puede transmitir después de repetidas exposiciones en las relaciones sexuales, o mediante un traumatismo no sexual en los genitales. Después de una incubación prolongada de semanas o meses, aparecen nódulos subcutáneos en los genitales o en la región inguinal. Los nódulos posteriormente se rompen, mostrando una o varias lesiones granulomatosas indoloras que se pueden extender y coalescer en úlceras que recuerdan a las lesiones sifilíticas.



FIG. 25.4 Úlcera peneana producida por *Klebsiella granulomatis*. Puede remedar el chancro de la sífilis. (De Morse, S.A., Ballard, R.C., Holmes, K.K., et al., 2010. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS,* fourth ed. Saunders, London, UK.)

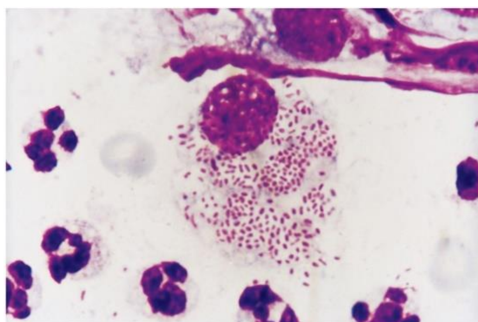


FIG. 25.5 Imagen de microscopia óptica de un frotis de impresión de tejido de granulación procedente de una lesión genital de un paciente infectado por *Klebsiella granulomatis*. Obsérvense las abundantes bacterias contenidas en la vacuola citoplasmática del monocito (tinción de Giemsa modificada). (De Morse, S.A., Ballard, R.C., Holmes, K.K., et al., 2010. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS,* fourth ed. Saunders, London, UK.)

Otras dos especies de *Klebsiella* con importancia clínica son ***K. rhinoscleromatis,*** que ocasiona una enfermedad granulomatosa de la nariz, y ***K. ozaenae,*** causante de la rinitis crónica atrófica. Ambos cuadros son relativamente infrecuentes en Estados Unidos.

Proteus

P. mirabilis, el miembro más frecuente de este género, produce principalmente infecciones del tracto urinario (p. ej., infección de la vejiga urinaria o cistitis; infección del riñón o pielonefritis). *P. mirabilis* produce grandes cantidades de ureasa, que escinde la urea en dióxido de carbono y amonio. Este proceso eleva el pH urinario, lo que precipita el magnesio y el calcio en forma de cristales de estruvita y apatita, respectivamente, y da lugar a la formación de **cálculos renales.** El aumento de la alcalinidad de la orina también resulta tóxico para el urotelio.

Enterobacter, Citrobacter, Morganella y *Serratia*

Las infecciones primarias producidas por Enterobacter, Citrobacter, Morganella o Serratia son infrecuentes en sujetos inmunocompetentes. Con mayor frecuencia son responsables de infecciones nosocomiales en neonatos y en pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, se ha observado que ***Citrobacter koseri*** tiende a producir meningitis y abscesos cerebrales en neonatos.

Otras propiedades generales

Diagnóstico de laboratorio

Cultivo

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae crecen fácilmente en los medios de cultivo. Las muestras de materiales generalmente estériles, como el líquido cefalorraquídeo o un tejido que se obtiene durante la cirugía, se pueden inocular en medios de agar sangre no selectivos. Los medios selectivos (p. ej., agar de MacConkey, agar eosina-azul de metileno) se usan para el cultivo de muestras que suelen estar contaminadas por otros microorganismos (p. ej., esputo, heces). El uso de estos medios selectivos diferenciales permite separar las enterobacterias que fermentan la lactosa (p. ej., *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter*) de las que no la fermentan (p. ej., *Salmonella, Shigella*). Otro ejemplo de un agar diferencial selectivo es el **agar de MacConkey con sorbitol**, que se usa para la detección selectiva en las heces de bacterias gramnegativas negativas para sorbitol (colonias incoloras), como *E. coli* O157. Son útiles los medios muy selectivos o los medios específicos para un microorganismo en la recuperación de microorganismos como *Salmonella* o *Shigella* a partir de muestras de heces, en las que la abundancia de la microflora normal puede ensombrecer la presencia de estos microorganismos patógenos.

El aislamiento de *Y. enterocolitica* resulta complicado debido a que este microorganismo crece lentamente a la temperatura habitual de incubación y prefiere temperaturas más bajas, en las que es más activo metabólicamente. Sin embargo, los laboratorios clínicos se han aprovechado de esta propiedad para mezclar las muestras de heces con solución salina y posteriormente almacenar la muestra a 4 °C durante 2 semanas o más antes de subcultivarla en un medio de agar. Este **enriquecimiento en frío** permite el crecimiento de *Yersinia,* pero inhibe o destruye otros microorganismos presentes en la muestra. Aunque el uso del método del enriquecimiento en frío no es útil en el manejo inicial de un paciente con gastroenteritis por *Yersinia,* ha permitido esclarecer la función de este microorganismo en la enfermedad intestinal crónica.

Identificación bioquímica

Hay muchas especies diferentes dentro de la familia Enterobacteriaceae. Las citas bibliográficas incluidas al final de este capítulo proporcionan información adicional de su identificación bioquímica. Los sistemas de pruebas bioquímicas se han vuelto cada vez más sofisticados, y en la actualidad prácticamente todos los miembros de la familia se pueden identificar de forma precisa en un plazo inferior a 24 horas mediante alguno de los sistemas de identificación comercializados actualmente. Se emplea la secuenciación de los genes específicos de cada especie (p. ej., gen del ARNr 16S) o la detección de los perfiles proteicos característicos mediante espectrometría de masas para identificar la mayoría de las especies de Enterobacteriaceae.

Clasificación serológica

El análisis serológico es muy útil para determinar la significación clínica de una cepa (p. ej., la determinación del serotipo de las cepas patógenas, como *E. coli* O157 o *Y. enterocolitica* O8) y para clasificar las cepas con fines epidemiológicos. Sin embargo, la utilidad de este procedimiento está limitada por las reacciones cruzadas con enterobacterias antigénicamente relacionadas y con microorganismos de otras familias bacterianas.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

En la última década, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos comerciales se han utilizado cada vez más para enfermedades específicas, como infecciones respiratorias o GI. La ventaja de estas pruebas es que se identifican muchos patógenos entéricos (p. ej., *Salmonella, Shigella, E. coli, Campylobacter,* así como virus y parásitos entéricos frecuentes) de forma simultánea con una única prueba.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antibiótico de las infecciones por Enterobacteriaceae se debe basar en las pruebas de sensibilidad *in vitro* y en la experiencia clínica. Algunos microorganismos como *E. coli* y *P. mirabilis* son sensibles a muchos antibióticos, pero otros pueden ser muy resistentes. La producción de enzimas que inactivan todas las penicilinas y cefalosporinas (p. ej., β-lactamasas de espectro extendido) es generalizada en *E. coli, Klebsiella* y *Proteus*. Además, el empleo de los carbapenémicos (p. ej., imipenem, meropenem, ertapenem) constituyó en su momento un pilar principal del tratamiento; sin embargo, el reciente aislamiento de bacterias productoras de carbapenemasas ha limitado el empleo empírico de esta clase de antibióticos y de los antibióticos betalactámicos en muchas regiones del mundo. En general, la **resistencia a antibióticos** es más frecuente en las infecciones

nosocomiales que en las infecciones que se adquieren en la comunidad. No se recomienda el tratamiento antibiótico para algunas infecciones. Por ejemplo, generalmente se recomienda tratamiento sintomático, pero no antibiótico, en los pacientes con gastroenteritis por ECTS o por *Salmonella,* ya que los antibióticos pueden prolongar el estado de portador fecal o aumentar el riesgo de complicaciones secundarias (p. ej., SHU con infecciones por ECTS en niños) en esta población. Se recomienda administrar tratamiento para las infecciones por *Salmonella* Typhi u otras infecciones sistémicas por *Salmonella;* no obstante, la tendencia al aumento de la resistencia a antibióticos como las fluoroquinolonas ha complicado el tratamiento.

Es difícil prevenir las infecciones por enterobacterias debido a que estos microorganismos constituyen un elemento fundamental de la microflora endógena. Sin embargo, deben evitarse algunos factores de riesgo para las infecciones, como el uso indiscriminado de antibióticos que pueden seleccionarse para bacterias resistentes, la realización de procedimientos que puedan traumatizar las barreras mucosas sin una cobertura antibiótica profiláctica y el uso de sondas urinarias. Desafortunadamente, muchos de estos factores están presentes en los pacientes con mayor riesgo de infección (p. ej., pacientes inmunodeprimidos confinados en hospitales durante períodos prolongados).

La infección exógena con Enterobacteriaceae teóricamente es más sencilla de controlar. Por ejemplo, la fuente de infecciones con microorganismos como *Salmonella* está bien definida. Sin embargo, estas bacterias son ubicuas en las aves de corral y en los huevos. A no ser que se tenga cuidado en la preparación y en la refrigeración de estos alimentos, poco se puede hacer para controlar estas infecciones. Los microorganismos de *Shigella* se transmiten fundamentalmente entre los niños pequeños, pero es difícil interrumpir la transmisión fecal-mano-oral responsable de la diseminación de la infección en esta población. Los brotes de estas infecciones solo se pueden prevenir y controlar de manera eficaz a través de la educación y la introducción de medidas eficaces para el control de la infección (p. ej., lavado de manos y destrucción correcta de la ropa de cama y los pañales infectados) en los lugares donde suelen producirse estas infecciones.

No se dispone todavía de ninguna vacuna contra *Y. pestis,* aunque es probable que esta situación se modifique debido a su posible utilización en acciones de terrorismo biológico. Se comercializan dos vacunas contra *Salmonella* Typhi, una vacuna atenuada oral y una vacuna basada en el polisacárido capsular Vi. Ambas vacunas confieren protección a una proporción de receptores comprendida entre el 40 y el 70%. La vacunación se recomienda a quienes viajen a zonas endémicas del mundo (p. ej., África, Asia y Latinoamérica). La vacuna capsular Vi puede administrarse en una sola dosis, pero la vacuna viva atenuada debe administrarse en cuatro dosis a lo largo de 1 semana. Se remite al lector interesado en las recomendaciones actuales a la página web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (www.cdc.gov).

Bibliografía

Abbott S. *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas*, and other Enterobacteriaceae. In: Murray PR, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Ninth ed. Washington, DC: American Society of Microbiology Press; 2007.

Ackers ML, Puhr ND, Tauxe RV, et al. Laboratory-based surveillance of Salmonella serotype Typhi infections in the United States: antimicrobial resistance on the rise. *JAMA*. 2000;283:2668–2673.

Croxen MA, Law RJ, Scholz R, et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic Escherichia coli. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:822–880.

Darwin KH, Miller VL. Molecular basis of the interaction of Salmonella with the intestinal mucosa. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:405–428.

Farmer JJ, et al. Enterobacteriaceae: introduction and identification. In: Murray PR, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Ninth ed. Washington, DC: American Society of Microbiology Press; 2007.

Jackson BR, Iqbal S, Mahon B. Updated recommendations for the use of typhoid vaccine—Advisory Committee on Immunization Practices, United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):305–308.

Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and etiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382:209–222.

Lamberti LM, Bourgeois AL, Fischer Walker CL, et al. Estimating diarrheal illness and deaths attributable to Shigella and enterotoxigenic Escherichia coli among older children, adolescents, and adults in South Asia and Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2705.

Nataro J, et al. *Escherichia, Shigella*, and *Salmonella*. In: Murray PR, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Ninth ed. Washington, DC: American Society of Microbiology Press; 2007.

Ross AG, Olds GR, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. *N Engl J Med*. 2013;368:1817–1825.

Wanger A. Yersinia. In: Murray PR, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. ninth ed. Washington, DC: American Society of Microbiology Press; 2007.

Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 2000;342:1930–1936.

Zaharik ML, Gruenheid S, Perrin AJ, et al. Delivery of dangerous goods: type III secretion in enteric pathogens. *Int J Med Microbiol*. 2002;291:593–603.

Estudio de un caso y preguntas

Una mujer de 25 años, previamente sana, acudió al servicio de urgencias por presentar diarrea sanguinolenta y dolor abdominal difuso de 24 horas de evolución. Refería náuseas y había vomitado en dos ocasiones. Carecía de antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea previa o contacto con otras personas con diarrea. Los síntomas se iniciaron 24 horas después de haber ingerido una hamburguesa poco hecha en un restaurante de comida rápida. El examen rectal mostró una diarrea acuosa con sangre. La sigmoidoscopia reveló eritema mucoso difuso y petequias con moderada exudación, pero sin ulceración ni seudomembranas.

1. Enumere cuatro géneros de enterobacterias que pueden producir enfermedad digestiva. Nombre dos géneros que pueden causar colitis hemorrágica.
2. ¿Qué factores de virulencia intervienen en esta enfermedad?
3. Nombre los cinco grupos de *E. coli* que pueden producir gastroenteritis. ¿Qué es característico de cada uno de ellos?
4. ¿Cuáles son las cuatro formas de infección por *Salmonella*?
5. Comente las diferencias existentes entre la enfermedad producida por *Salmonella* Typhi y la causada por *S. sonnei.*
6. Describa la epidemiología de las dos formas de enfermedad producidas por *Y. pestis.*

26: Vibrio y bacterias relacionadas

Una mujer de 67 años que vivía en Luisiana presentó una diarrea acuosa masiva 2 días después de haber comido cangrejos. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos de su hospital de zona con hipotensión y bradicardia. Se logró estabilizarla después de administrarle un gran volumen de líquidos (cerca de 22 litros en 24 horas). En los coprocultivos creció *Vibrio cholerae* 01 biotipo El Tor, serotipo Inaba, y se instauró un tratamiento con doxiciclina intravenosa. La diarrea se resolvió a lo largo de la siguiente semana y se recuperó sin más incidencias.

1. *Vibrio* y *Aeromonas* son bacilos gramnegativos importantes que causan una enfermedad entérica considerable e infecciones de heridas. ¿Qué propiedades comparten estos géneros con Enterobacteriaceae y cómo podrían diferenciarse de esta familia?
2. ¿Cómo actúan ciertas cepas de *Vibrio cholerae* para producir el cólera y qué otros microorganismos poseen un factor de virulencia similar?
3. ¿Qué enfermedad produce *V. vulnificus* y qué personas presentan el mayor riesgo de padecer enfermedad grave?
4. ¿Qué enfermedades se asocian con *Aeromonas*?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Vibrio cholerae

Palabras clave

Cólera, gastroenteritis, marisco, serogrupo O1, toxina colérica.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos curvados.
- Anaerobios facultativos; fermentadores; necesitan sal para crecer.
- Las cepas se subdividen en más de 200 serogrupos (antígenos O de pared celular).
- El serogrupo O1 de *V. cholerae* se subdivide, a su vez, en serotipos (Inaba, Ogawa, Hikojima) y biotipos (Clásico, El Tor).
- La enfermedad mediada por la toxina colérica (toxina del complejo A-B) y el *pilus* corregulado por la toxina.

Epidemiología

- El serotipo O1 es responsable de grandes pandemias (epidemias de distribución mundial), con mortalidad significativa en países en vías de desarrollo; O139 puede producir una enfermedad similar.
- Los microorganismos se encuentran en las rías y en los mares de todo el mundo (incluyendo la costa de Estados Unidos), asociados a los crustáceos quitinosos.
- El microorganismo se puede multiplicar libremente en el agua.
- Las concentraciones bacterianas aumentan en las aguas contaminadas durante los meses cálidos.
- Se propagan por el consumo de agua y alimentos contaminados.
- La transmisión directa de una persona a otra es rara porque la dosis infecciosa es alta; la dosis infecciosa es alta porque la mayoría de los microorganismos mueren por la acción de los ácidos del estómago.

Enfermedades

- La infección puede variar desde una colonización asintomática o una diarrea leve hasta una diarrea grave y rápidamente mortal.

Diagnóstico

- El examen microscópico de las heces puede ser útil en las infecciones agudas en el contexto de una epidemia, pero puede negativizarse rápidamente a medida que progresa la enfermedad.
- Los inmunoanálisis para la toxina colérica o los lipopolisacáridos O1 y O139 pueden ser de utilidad, aunque el rendimiento analítico de los análisis es bastante variable.
- Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos múltiples pueden utilizarse para detectar muchos patógenos (bacterias, virus y parásitos) y son la prueba diagnóstica de elección.
- El cultivo se debe hacer al inicio de la enfermedad con muestras frescas de heces mantenidas en un pH neutro o alcalino.

Tratamiento, prevención y control

- La reposición de líquidos y electrólitos es fundamental.
- Los antibióticos (p. ej., azitromicina) reducen la carga bacteriana y la producción de exotoxinas, así como la duración de la diarrea.
- La mejora de la higiene es crucial para el control.
- La combinación de vacunas de células totales inactivadas y de la subunidad B de la toxina colérica proporciona una protección limitada e inmunidad de grupo.

Vibrio parahaemolyticus

Palabras clave

Hemolisina Kanagawa, marisco, gastroenteritis.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos curvos.
- Anaerobios facultativos, fermentadores; necesitan sal para crecer.
- Producción de la hemolisina directa termoestable (hemolisina Kanagawa) asociada a las cepas patógenas.

Epidemiología

- Microorganismo que se encuentra en las rías y en los mares de todo el mundo.
- Se asocia con el consumo de mariscos o crustáceos crudos contaminados.
- Causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en Japón y el Sudeste Asiático.
- Causa más frecuente de gastroenteritis secundaria a marisco en Estados Unidos.

Enfermedades

- La mayoría de las infecciones sintomáticas cursan como una diarrea autolimitada.

Diagnóstico

- Los cultivos se deben hacer igual que con *V. cholerae*.

Tratamiento, prevención y control

- Enfermedad autolimitada, aunque los antibióticos pueden acortar la duración de los síntomas y la pérdida de líquidos.
- La enfermedad se previene al cocinar bien los crustáceos.
- No se dispone de vacuna.

Vibrio vulnificus

Palabras clave

Septicemia, hepatopatía, infecciones de heridas.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos curvos.
- Anaerobios facultativos, fermentadores; necesitan sal para crecer.
- La virulencia se asocia a la existencia de una cápsula de polisacáridos y enzimas hidrolíticas.

Epidemiología

- Infección que se asocia a la exposición de una herida a agua salada contaminada o a la ingestión de crustáceos mal cocinados.

Enfermedades

- Elevada mortalidad asociada a la septicemia primaria y las infecciones de las heridas, sobre todo en pacientes con una hepatopatía de base.

Diagnóstico

- Cultivos de las heridas y de la sangre.

Tratamiento, prevención y control

- Enfermedades con riesgo vital que se deben tratar de manera precoz con antibióticos.
- El tratamiento de elección se basa en la combinación de minociclina o doxiciclina con ceftriaxona o cefotaxima.
- No se dispone de vacuna.

El segundo gran grupo de **bacilos gramnegativos anaerobios facultativos y fermentadores** son los géneros *Vibrio* y *Aeromonas*. En un principio, estos microorganismos se englobaron en la familia Vibrionaceae y se separaron de la familia Enterobacteriaceae por la **reacción positiva a la oxidasa** y la presencia de **flagelos polares.** Estos microorganismos también se clasificaron juntos debido a que se encuentran principalmente en el agua y son capaces de producir enfermedad gastrointestinal. Sin embargo, las técnicas de secuenciación del ácido desoxirribonucleico (ADN) han establecido que estos géneros únicamente presentan una relación lejana y que pertenecen a familias diferentes: *Vibrio* y *Aeromonas* se clasifican ahora en las familias Vibrionaceae y Aeromonadaceae, respectivamente (tabla 26.1). A pesar de esta reorganización taxonómica, es conveniente considerar estas bacterias en conjunto debido a que su epidemiología y espectro de enfermedades son semejantes.

Tabla 26.1

Especies relevantes de *Vibrio* y *Aeromonas*

Microorganismo	**Origen histórico**
Vibrio	*vibrio*, que se mueve con rapidez o vibra (movimiento rápido causado por los flagelos polares)
V. cholerae	*cholera*, cólera o una enfermedad intestinal
V. parahaemolyticus	*para*, junto a; *haema*, sangre; *lyticus*, disolvente (que disuelve la sangre; las cepas positivas para la toxina Kanagawa son hemolíticas)
V. vulnificus	*vulnificus*, que ocasiona heridas (asociado a importantes infecciones de heridas)
Aeromonas	*aero*, gas o aire; *monas*, unidad o mónada (bacterias productoras de aire)
A. caviae	*cavia*, cobaya (aislada por primera vez en cobayas)
A. hydrophila	*hydro*, agua; *phila*, amante (amante del agua)
A. veronii	*veron*, recibe su nombre del bacteriólogo Veron

Vibrio

El género *Vibrio* ha sufrido un elevado número de modificaciones a lo largo de los últimos años, y se han descrito o clasificado de nuevo algunas de las especies menos frecuentes. En el momento actual, el género se compone de más de 150 especies y subespecies de **bacilos curvados.** Tres especies son patógenos de especial importancia para el ser humano (tabla 26.2): ***V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*** y ***V. vulnificus***.

Tabla 26.2

Especies de *Vibrio* asociadas con frecuencia a enfermedad en seres humanos

Especies	Origen de la infección	Cuadro clínico
Vibrio cholerae	Agua, alimentos	Gastroenteritis, bacteriemia
V. parahaemolyticus	Crustáceos, agua de mar	Gastroenteritis, infección de herida, bacteriemia
V. vulnificus	Crustáceos, agua de mar	Bacteriemia, infección de herida

Fisiología y estructura

Las especies de *Vibrio* pueden crecer en una variedad de medios sencillos con un amplio intervalo de temperatura (de 14 °C a 40 °C). Todas las especies de *Vibrio* **necesitan cloruro de sodio (NaCl)** para crecer. *V. cholerae* puede crecer en la mayoría de los medios de cultivo sin añadir sal, pero la mayoría de las demás especies (especies halófilas) necesitan de la adición de NaCl. Los vibrios toleran un amplio intervalo de pH (p. ej., pH de 6,5 a 9), aunque son **sensibles a los ácidos gástricos.** En general, para desarrollar un cuadro patológico es necesario un gran inóculo de microorganismos, pero si está disminuida o neutralizada la producción de ácidos gástricos, los pacientes son más vulnerables a las infecciones por este género.

La mayoría de los vibrios tienen **flagelos polares** (importantes para su motilidad) y varios *pili* importantes para la virulencia. Por ejemplo, las cepas epidémicas de *V. cholerae*, el agente etiológico del cólera, sintetizan el ***pilus* corregulado por la toxina (TCP, *toxin coregulated pilus*).** La estructura de la pared celular de los vibrios también es relevante. Todas las cepas cuentan con **lipopolisacáridos** formados por lípido A (endotoxina), polisacárido central y una cadena lateral de polisacárido O. El polisacárido O se emplea para subdividir las especies de *Vibrio* en **serogrupos:** se han definido más de 200 serogrupos de *V. cholerae*, múltiples serogrupos de *V. vulnificus* y *V. parahaemolyticus*. El interés que ha despertado este sistema de clasificación no es meramente académico: ***V. cholerae* O1 y O139** sintetizan la **toxina del cólera** y se asocian a la aparición de epidemias de esta entidad. Otras cepas de esta especie no producen dicha toxina ni causan enfermedad epidémica. *V. cholerae* serogrupo O1 se subdivide, a su vez, en serotipos (**Inaba, Ogawa** e **Hikojima**) y biotipos (**Clásico** y **El Tor**). Las cepas pueden cambiar entre el serotipo Inaba y el Ogawa, y el serotipo Hikojima es un estado de transición en el que se expresan los antígenos de Inaba y Ogawa. Desde 1817 se han documentado siete pandemias a nivel mundial de infecciones por *V. cholerae*. Las cepas de *V. cholerae* causantes de la sexta pandemia mundial correspondían al biotipo Clásico, mientras que casi todas las implicadas en la séptima y actual pandemia lo hacen al biotipo El Tor.

V. vulnificus y *V. cholerae* no O1 producen **cápsulas polisacáridas** ácidas importantes para las infecciones diseminadas. *V. cholerae* O1 no produce ninguna cápsula, así que las infecciones provocadas por este organismo no se extienden más allá de los límites del intestino.

V. cholerae y *V. parahaemolyticus* poseen dos cromosomas circulares, cada uno de los cuales porta genes esenciales para estas bacterias. En el género *Vibrio* también es frecuente encontrar plásmidos, incluidos los que tienen codificada la resistencia antimicrobiana.

Patogenia e inmunidad

La virulencia de *V. cholerae* suponía la adquisición de una secuencia de genes, entre los que estaban el **TCP**, sobre lo que se denomina **islote de patogenicidad de Vibrio (VPI-1, *Vibrio Pathogenicity Island*),** seguido de la infección por el **bacteriófago CTXΦ** que codifica los genes para las dos subunidades de la **toxina del cólera** (*ctxA* y *ctxB*) (tabla 26.3). El TCP actúa de receptor en la superficie celular para el bacteriófago, permitiéndole moverse hacia el interior de la célula bacteriana, donde se integra en el genoma de *V. cholerae*. El *locus* cromosómico de este bacteriófago lisogénico contiene, igualmente, otros factores de virulencia: el gen *ace* **(enterotoxina accesoria del cólera),** el gen *zot* **(toxina de la zónula oclusiva)** y el gen *cep* **(proteínas quimiotácticas).** *V. cholerae* O1 y O139 poseen un gran número de copias de estos genes, cuya expresión se encuentra bajo el control de genes reguladores.

Tabla 26.3

Factores de virulencia en las especies de *Vibrio*

Especies	Factor de virulencia	Efecto biológico
Vibrio cholerae	Toxina colérica	Hipersecreción de electrólitos y agua
	Pilus corregulado por la toxina	Lugar de unión para el bacteriófago CTXφ; media la adherencia a las células de la mucosa intestinal
	Proteína quimiotáctica	Factor adhesina
	Enterotoxina colérica accesoria	Aumenta la secreción de líquido intestinal
	Toxina de la zónula oclusiva	Aumenta la permeabilidad intestinal
	Neuraminidasa	Modifica la superficie celular para aumentar el número de sitios de unión de GM_1 para la toxina colérica
V. parahaemolyticus	Hemolisina Kanagawa	Enterotoxina que induce la secreción del cloruro (diarrea acuosa)
V. vulnificus	Cápsula de polisacáridos	Antifagocítica
	Citolisinas, proteasas, colagenasa	Media la destrucción tisular

La toxina del cólera es una **toxina formada por el complejo A-B** semejante desde el punto de vista estructural y funcional a la enterotoxina termolábil de *Escherichia coli* enterotoxigénica. Un anillo compuesto por cinco subunidades B idénticas de la toxina del cólera se une a los receptores del gangliósido GM_1 en la superficie de las células epiteliales intestinales. La porción activa de la subunidad A se internaliza, interacciona con proteínas G que controlan la adenilato ciclasa y provoca la conversión catabólica del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), lo que origina la hipersecreción de agua y electrólitos. Los pacientes aquejados de una infección grave llegan a perder hasta 1 litro de líquido por hora durante el período de máxima actividad de la enfermedad. Esta acusada pérdida de líquidos provocaría normalmente la eliminación de los microorganismos del aparato digestivo; no obstante, las células de *V. cholerae* son capaces de **adherirse a la capa de células mucosas** a través de: 1) el **TCP** codificado por el complejo génico *tcp*, y 2) las **proteínas quimiotácticas** codificadas por los genes *cep*. Las cepas no adherentes son incapaces de establecer una infección.

En ausencia de la toxina del cólera, *V. cholerae* O1 aún provoca una diarrea significativa por medio de la acción de la toxina de la **zónula oclusiva** y la **enterotoxina accesoria del cólera.** Como su propio nombre indica, la toxina de la zónula oclusiva relaja las uniones estrechas *(zonula occludens)* de la mucosa del intestino delgado, lo que incrementa la permeabilidad intestinal, mientras que la enterotoxina produce aumento de la secreción de líquido.

A diferencia de otros serotipos distintos del O1, *V. cholerae* O139 posee el mismo complejo de virulencia que las cepas O1. Por consiguiente, la capacidad de las cepas O139 para adherirse a la mucosa intestinal y sintetizar la toxina del cólera es responsable de la producción de una diarrea acuosa semejante a la del cólera.

Se conocen con menor detalle los mecanismos por medio de los cuales otras especies de *Vibrio* causan enfermedad, si bien se han identificado algunos posibles factores de virulencia. La mayoría de las cepas de *V. parahaemolyticus* produce una hemolisina directa termoestable (TDH, también conocida como **hemolisina de Kanagawa**) y sistemas de secreción de tipo III que intervienen en la supervivencia bacteriana y la expresión de factores de virulencia. La TDH es una enterotoxina que induce la secreción de ion cloruro en las células epiteliales como consecuencia de un aumento de la concentración intracelular de calcio. Un método importante de clasificación de las cepas virulentas de *V. parahaemolyticus* se basa en la detección de esta hemolisina, la cual da lugar a colonias β-hemolíticas en los medios de agar que contienen sangre humana, pero no sangre de carnero. Estas cepas virulentas se denominan **Kanagawa positivas.**

En presencia de los ácidos gástricos, *V. vulnificus* degrada rápidamente la lisina, lo que da lugar a subproductos alcalinos que neutralizan los ácidos. Además, las bacterias son capaces de evadir la respuesta inmunitaria del huésped mediante la inducción de apoptosis en los macrófagos y evitar la fagocitosis mediante la expresión de una cápsula polisacárida. *V. vulnificus* posee también proteínas de superficie que intervienen en la adherencia a las células del huésped y secretan toxinas citolíticas que producen necrosis tisular.

Epidemiología

Las especies de *Vibrio* halófilas, como *V. cholerae,* crecen de forma natural en los **estuarios** y en los **mares** de todo el mundo. Todas las especies de *Vibrio* son capaces de sobrevivir y de replicarse en las aguas contaminadas con una mayor salinidad. Los vibrios patógenos pueden crecer rápidamente en aguas con **crustáceos** quitinosos (p. ej., ostras, almejas, mejillones), de ahí la asociación entre las infecciones por *Vibrio* y el consumo de crustáceos. Las personas con infecciones asintomáticas pueden ser también un importante reservorio de este microorganismo en las zonas donde la enfermedad por *V. cholerae* es endémica.

Han ocurrido siete grandes pandemias de cólera desde 1817, lo que ha dado lugar a miles de muertes y a grandes cambios socioeconómicos. Antes de esta fecha hubo casos esporádicos y epidemias, pero la extensión mundial de la enfermedad fue posible con los viajes intercontinentales consecuencia del aumento del comercio y las guerras.

La séptima pandemia, debida a ***V. cholerae*** **O1 biotipo El Tor,** comenzó en Asia en 1961 y se extendió por África, Europa y Oceanía entre 1970 y 1980. En 1991, la cepa de la pandemia se extendió hasta Perú, y posteriormente produjo enfermedad en la mayoría de los países de Sudamérica y de Centroamérica, así como en Estados Unidos y Canadá. En 1992 apareció una segunda cepa epidémica en India y se extendió rápidamente por toda Asia, aunque ahora está restringida principalmente a esta zona. Esta cepa, ***V. cholerae*** **O139 Bengal,** sintetiza la toxina del cólera y comparte otras características con *V. cholerae* O1. Esta es la primera cepa no perteneciente al serogrupo O1 capaz de producir enfermedad epidémica en adultos que habían sido previamente infectados por la cepa O1 (lo que pone de manifiesto que no confiere inmunidad protectora).

Se estima que cada año se producen en el mundo de 3 a 5 millones de casos de cólera y 120.000 muertes. Las epidemias más recientes tuvieron lugar en 2004 en Bangladés después de una inundación, entre 2008 y 2009 en Zimbabue y en 2010 en Haití después del terremoto devastador. El cólera se propaga a través del **agua y la comida contaminadas** más que por transmisión directa de una persona a otra, debido al elevado inóculo (p. ej., más de 10^8 microorganismos) que se necesita para producir la enfermedad en un individuo con pH gástrico normal. En un individuo con aclorhidria o hipoclorhidria, la dosis infecciosa apenas puede llegar a 10^3 a 10^5 microorganismos. Las cepas eliminadas por los pacientes son de 10 a 100 veces más infecciosas que las cepas ambientales, aunque dicha hiperinfectividad se pierde a las 24 horas de la eliminación. El cólera afecta a personas pertenecientes a comunidades con **condiciones sanitarias deficientes.** De hecho, un efecto de las pandemias de cólera fue el reconocimiento del papel del agua contaminada en la propagación de la enfermedad y de la necesidad de mejorar las condiciones sanitarias para controlar la enfermedad. Así, no es sorprendente observar brotes de cólera cuando los desastres naturales, como el terremoto de Haití, comprometen el control de los desechos sanitarios. La secuenciación del ADN de los genomas de las cepas epidémicas nos ha ayudado a comprender cómo se desarrollan y se mantienen las epidemias. Las cepas de *V. cholerae* en las aguas contaminadas son típicamente policlonales. Por el contrario, las cepas epidémicas son monoclonales, lo que significa que son capaces de iniciar la enfermedad mediante propiedades de virulencia específicas. De este modo, la exposición a *V. cholerae,* cuya concentración en agua puede fluctuar durante las estaciones o tras un desastre natural, no es suficiente como para mantener una epidemia. La exposición debe ser al clon específico responsable de la enfermedad.

Las infecciones producidas por *V. parahaemolyticus, V. vulnificus* y otros vibrios patógenos son consecuencia del consumo de marisco cocinado incorrectamente, sobre todo ostras, o de la exposición a agua de mar contaminada. ***V. parahaemolyticus*** constituye la causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en Japón y el Sudeste Asiático, y es la especie de *Vibrio* implicada más a menudo en la gastroenteritis en Estados Unidos. ***V. vulnificus*** no se aísla de manera frecuente, aunque puede originar infecciones graves de heridas y se asocia a una elevada incidencia de desenlaces mortales. *V. vulnificus* es la causa más frecuente de septicemia por *Vibrio*. La gastroenteritis producida por los vibrios se produce durante todo el año debido a que las ostras están contaminadas con numerosos microorganismos a lo largo de este. Por el contrario, la septicemia y las infecciones de heridas por *Vibrio* se registran durante los meses cálidos, cuando el número de microorganismos se multiplica en el agua del mar hasta alcanzar concentraciones muy elevadas.

Enfermedades clínicas

Vibrio cholerae

La mayoría de los individuos que se exponen a ***V. cholerae*** **O1** toxigénico sufren infecciones asintomáticas o una diarrea autolimitada, pero algunos individuos sufren una diarrea intensa y rápidamente mortal (cuadro 26.1). Las manifestaciones clínicas del cólera comienzan, por término medio, entre 2 y 3 días después de la ingestión de las bacterias, con el inicio brusco de una diarrea acuosa y de vómitos. La fiebre es rara y puede ser indicativa de una infección secundaria. Conforme se van perdiendo líquidos, las heces se vuelven incoloras e inodoras, libres de proteínas y moteadas de mucosidad **(heces en «agua de arroz»).** La pérdida importante de líquidos y de electrólitos puede provocar deshidratación, calambres musculares dolorosos, acidosis metabólica (pérdida de

bicarbonato), hipopotasemia (pérdida de potasio) y *shock* hipovolémico, con arritmias cardíacas y fallo renal. La tasa de mortalidad alcanza el 70% en los pacientes no tratados, pero es inferior al 1% en los sujetos que se tratan de forma precoz con reposición de líquidos y de los electrólitos perdidos (caso clínico 26.1). La enfermedad producida por ***V. cholerae* O139** puede ser tan grave como la causada por *V. cholerae* O1. Otros serotipos de *V. cholerae* (que se suelen denominar ***V. cholerae* distintos de O1**) no producen la toxina colérica y suelen ser responsables de una diarrea acuosa leve. Estas cepas pueden provocar también infecciones extraintestinales, como septicemia, sobre todo en pacientes hepatópatas o con neoplasias malignas hematológicas.

Cuadro 26.1 Resúmenes clínicos de *Vibrio*

Vibrio cholerae

Cólera: se manifiesta con diarrea acuosa y vómitos de comienzo agudo y puede evolucionar a deshidratación grave, acidosis metabólica e hipopotasemia, y *shock* hipovolémico.
Gastroenteritis: pueden darse formas más leves de enfermedad diarreica como consecuencia de la infección por cepas carentes de toxina de *V. cholerae* O1 y serotipos distintos de este.

Vibrio parahaemolyticus

Gastroenteritis: por lo general, constituye una entidad de resolución espontánea con un inicio explosivo de diarrea acuosa y náuseas, vómitos, espasmos abdominales, cefalea y febrícula.
Infección de heridas: asociada a la exposición a agua contaminada.

Vibrio vulnificus

Infección de heridas: infecciones graves y potencialmente mortales que se caracterizan por la presencia de eritema, dolor, formación de bullas, necrosis tisular y septicemia.

Caso clínico 26.1 Cólera producido por *Vibrio cholerae*

Aunque el cólera es frecuente en África, Asia y Latinoamérica, *V. cholerae* O1 toxigénico es también endémico por toda la costa del Golfo de Estados Unidos. La mayoría de los casos notificados en Estados Unidos se han producido en viajeros que han visitado un país durante una epidemia de cólera activa; sin embargo, tras el paso de los huracanes Katrina y Rita por las ciudades de la costa del Golfo, la falta de condiciones sanitarias aumentó el riesgo de cólera, como se demuestra en el siguiente trabajo (Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR* 55:31-32, 2006). A las 3 semanas de los extensos daños sufridos por la comunidad en el sudeste de Luisiana tras el paso del huracán Rita, un hombre de 43 años y su esposa de 46 presentaron diarrea. Aunque la mujer solo tuvo una diarrea leve, el marido hubo de ser hospitalizado al día siguiente por fiebre, dolores musculares, náuseas, vómitos, cólico abdominal y diarrea importante con deshidratación. Mostró una rápida progresión hasta perder por completo la función renal con insuficiencia cardíaca y respiratoria. Con antibióticos y rehidratación intensiva, el paciente consiguió recuperarse hasta su situación de partida. Se consiguió aislar *V. cholerae* O1 toxigénico, serotipo Inaba, biotipo El Tor, de las muestras de heces de ambos pacientes. Estos microorganismos aislados eran indistinguibles entre ellos y de otros microorganismos aislados previamente en la costa del Golfo en el estudio de electroforesis en gel de campo pulsado. Este caso ilustra la rápida progresión del cólera con la consiguiente gravedad de la diarrea y la deshidratación, la necesidad de una terapia de rehidratación intensiva y la asociación con el deterioro de las infraestructuras sanitarias públicas tras ese desastre natural.

Vibrio parahaemolyticus

La gravedad de la gastroenteritis producida por *V. parahaemolyticus* puede comprender desde una diarrea de resolución espontánea hasta una enfermedad leve semejante al cólera. En general, la enfermedad se desarrolla después de un período de incubación de 5 a 72 horas (media, 24 horas) y se manifiesta con **diarrea acuosa** y explosiva. En las heces no se observa macroscópicamente sangre o pus, excepto en los casos muy graves. La cefalea, los espasmos abdominales, las náuseas, los vómitos y la febrícula pueden perdurar durante un período superior a 72 horas. El paciente se recupera sin secuelas (caso clínico 26.2). En los individuos expuestos al agua de mar contaminada se pueden producir infecciones de heridas.

Caso clínico 26.2 Enfermedad por *Vibrio parahaemolyticus*

Uno de los brotes más importantes conocidos de *V. parahaemolyticus* en Estados Unidos se publicó en 2005 (McLaughlin y cols., *N Engl J Med* 353:1463-1470, 2005). El 19 de julio, la Nevada Office of Epidemiology notificó que había aislado *V. parahaemolyticus* en una persona que tuvo una gastroenteritis 1 día después de ingerir ostras crudas en un crucero por Alaska. Los estudios epidemiológicos identificaron 62 casos (tasa de ataque del 29%) que sufrieron una gastroenteritis tras la ingesta incluso de una única ostra cruda. Además de diarrea acuosa, los enfermos presentaron dolores cólicos abdominales (82%), escalofríos (44%), mialgias (36%), cefaleas (32%) y vómitos (29%), con una duración mediana de los síntomas de 5 días. Ninguno de estos pacientes necesitó ingreso hospitalario. Todas las ostras se habían cultivado en una sola granja, en la cual la temperatura del agua registrada en julio y agosto fue de 16,6 °C y 17,4 °C. Unas temperaturas del agua superiores a 15 °C se consideran favorables para el crecimiento de *V. parahaemolyticus*. Desde 1997 la temperatura media del agua de las granjas de ostras ha aumentado a razón de 0,21 °C cada año, y ahora es siempre superior a 15 °C. Por tanto, el calentamiento global ha ampliado la distribución de *V. parahaemolyticus* y la enfermedad digestiva que provoca. Este brote ilustra el papel de los crustáceos contaminados en la enfermedad por *V. parahaemolyticus* y los síntomas clínicos típicos observados.

Vibrio vulnificus

V. vulnificus es una especie de *Vibrio* especialmente virulenta responsable de más del 90% de los fallecimientos asociados a *Vibrio* en Estados Unidos. Las presentaciones más frecuentes son la **septicemia primaria** tras el consumo de ostras crudas contaminadas o una **infección de una herida** rápidamente progresiva tras la exposición a agua salada contaminada. Los pacientes con una septicemia primaria manifiestan fiebre y escalofríos de aparición súbita, asociados a vómitos, diarrea y dolor abdominal. Es frecuente encontrar lesiones cutáneas secundarias, como necrosis tisular. La mortalidad de los pacientes con septicemia por *V. vulnificus* es elevada y puede alcanzar el 50% (caso clínico 26.3). Las infecciones de las heridas se caracterizan por tumefacción inicial, eritema y dolor en el lugar de la herida, que se siguen de la aparición de vesículas o ampollas y al final necrosis tisular con signos sistémicos, como fiebre y escalofríos. La mortalidad asociada a las infecciones de las heridas puede alcanzar el 20-30%. Las infecciones por *V. vulnificus* son más graves en los pacientes hepatópatas, con enfermedades hematopoyéticas o con insuficiencia renal crónica y en los que reciben tratamiento con inmunodepresores.

Caso clínico 26.3 Septicemia ocasionada por *Vibrio vulnificus*

La septicemia y las infecciones de las heridas son complicaciones bien conocidas tras la exposición a *V. vulnificus*. El siguiente caso clínico, publicado en *Morbidity and Mortality Weekly Report* (*MMWR* 45:621-624, 1996), ilustra las características típicas de estas enfermedades. Un hombre de 38 años con antecedentes de alcoholismo y diabetes dependiente de insulina presentó fiebre, escalofríos, náuseas y mialgias a los 3 días de ingerir ostras crudas. Fue ingresado en un hospital local al día siguiente por fiebre elevada y dos lesiones necróticas en la pierna izquierda. Se estableció el diagnóstico clínico de sepsis y el paciente fue trasladado a la UCI. Se empezó tratamiento antibiótico y a los 2 días de ingreso se identificó *V. vulnificus* en las muestras de sangre obtenidas en el momento del ingreso. A pesar del tratamiento médico intensivo, el estado del paciente se deterioró y falleció al tercer día de ingreso. Este caso pone de manifiesto la evolución rápida y con frecuencia mortal de la enfermedad por *V. vulnificus* y el factor de riesgo de haber ingerido marisco crudo, sobre todo cuando el paciente sufre una lesión hepática. Una progresión parecida de la enfermedad podría haberse observado si este individuo hubiera estado expuesto a *V. vulnificus* a través de una herida superficial contaminada.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

Las especies de *Vibrio* son bacilos curvos gramnegativos pequeños (0,5-1,5 µm por 3,0 µm). En las heces de los pacientes con cólera es característica la presencia de grandes cantidades del microorganismo, por lo que el estudio microscópico directo de las muestras de heces puede proporcionar un diagnóstico de sospecha rápido en los brotes endémicos de cólera; sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, los microorganismos se diluyen en las pérdidas masivas de líquidos y la microscopia pierde utilidad. La valoración de una muestra de herida teñida con Gram también puede resultar útil en un ámbito sugestivo de infección por *V. vulnificus* (p. ej., exposición de individuos susceptibles a los mariscos o al agua de mar).

Inmunoanálisis

Los inmunoanálisis para la detección de la toxina del cólera o de los lipopolisacáridos O1 y O139 se emplean para el diagnóstico del cólera en las áreas endémicas. Estas pruebas tienen una sensibilidad (de hasta el 97%) y una especificidad variables y su valor disminuye a medida que progresa la enfermedad, ya que hay menos microorganismos en las muestras clínicas.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos comerciales se utilizan en la actualidad ampliamente para el diagnóstico de las infecciones entéricas, porque son rápidas y tienen una sensibilidad elevada en comparación con las pruebas alternativas. La mayoría de estas pruebas son de tipo múltiple, lo que permite la detección de varios patógenos entéricos bacterianos, virales y parasitarios. Se están convirtiendo con rapidez en el estándar de diagnóstico para las infecciones entéricas.

Cultivo

Los microorganismos de *Vibrio* sobreviven con dificultad en un ambiente ácido o seco. Las muestras se deben obtener en la fase inicial del proceso e inocularse rápidamente en los medios de cultivo. Si el cultivo se va a retrasar, la muestra debe mezclarse con el medio de transporte de Cary-Blair y refrigerarse. Los vibrios sobreviven mal en el tampón de glicerol salino, el medio de transporte que se usa para la mayoría de los patógenos entéricos.

Los vibrios crecen en la mayoría de los medios que se usan en los laboratorios clínicos para los coprocultivos y cultivos de las heridas, incluido el agar sangre y el agar de MacConkey. Se pueden usar también medios de agar selectivos especiales para vibrios (p. ej., agar de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa), así como caldos enriquecidos (p. ej., **caldo de peptona alcalino;** pH 8,6) para aislar vibrios en muestras con mezcla de microorganismos (p. ej., heces). Las cepas se pueden identificar por medio de pruebas bioquímicas selectivas y se puede establecer el serotipo utilizando antisueros polivalentes. En las pruebas destinadas a la identificación de vibrios halófilos, el medio se debe complementar con NaCl al 1%.

Tratamiento, prevención y control

Los pacientes con cólera se deben tratar de forma precoz mediante la **reposición de líquidos y electrólitos** para impedir que la pérdida masiva de líquidos origine un *shock* hipovolémico. El tratamiento antibiótico, aunque de valor secundario, puede reducir la producción de toxina y los síntomas clínicos, así como la transmisión mediante una eliminación más rápida del microorganismo. En la actualidad, el fármaco de elección en niños y adultos es una dosis única de **azitromicina,** ya que la resistencia a macrólidos es relativamente infrecuente. En los adultos, que no sean mujeres embarazadas, se puede emplear como tratamiento alternativo una dosis única de doxiciclina o ciprofloxacino, si se ha demostrado su actividad *in vitro;* sin embargo, la resistencia a las tetraciclinas y a las fluoroquinolonas es relativamente frecuente.

La gastroenteritis por *V. parahaemolyticus* suele ser una enfermedad de resolución espontánea, aunque en los pacientes con infecciones graves se puede administrar un tratamiento antibiótico junto con la reposición de líquidos y electrólitos. Las infecciones de heridas y la septicemia por *V. vulnificus* se deben tratar precozmente con antibioterapia. La combinación de minociclina o doxiciclina con ceftriaxona o cefotaxima parece constituir el tratamiento dotado de mayor eficacia.

Las personas infectadas por *V. cholerae* pueden eliminar bacterias durante los primeros días de la enfermedad aguda, por lo que representan importantes focos de nuevas infecciones. Aunque no se ha descrito el estado de portador prolongado de *V. cholerae,* los vibrios se desarrollan como células de vida libre en los reservorios de los estuarios y marinos. Tan solo la mejora de las condiciones sanitarias puede hacer posible un control eficaz de la enfermedad. Esto implica el manejo adecuado de las aguas residuales, el uso de sistemas de purificación para eliminar la contaminación de los abastecimientos de agua y la introducción de las medidas adecuadas para evitar la contaminación de los alimentos.

Aunque en Estados Unidos no se dispone de vacuna oral contra el cólera, fuera de esta nación existen diversas **vacunas** orales con microorganismos muertos; sin embargo, ninguna de ellas confiere protección a largo plazo. Se recomienda una vacuna con microorganismos muertos que consta de células completas de *V. cholerae* O1 más la subunidad B de la toxina del cólera recombinante o una vacuna muerta bivalente de células completas de *V. cholerae* O1 y O139 para una protección a corto plazo en los viajeros a zonas de riesgo elevado (p. ej., exposición a aguas no tratadas o cuidado de pacientes enfermos) en regiones endémicas del mundo. La profilaxis antibiótica de los contactos domiciliarios de los pacientes con cólera puede limitar la diseminación, pero en general es ineficaz en las comunidades en las que se produce la enfermedad.

Aeromonas

Aeromonas es un **bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, fermentador,** que morfológicamente se parece a los miembros de la familia Enterobacteriaceae. Al igual que en el caso de *Vibrio,* la taxonomía de este género ha sufrido una profunda reorganización. Se han descrito casi 50 especies y subespecies de *Aeromonas,* la mayoría de las cuales se asocian a enfermedad en el ser humano. Los patógenos más destacados son ***A. hydrophila, A. caviae*** y ***A. veronii*** biovariedad sobria. Estos microorganismos son ubicuos en el agua dulce y salobre.

Las especies de *Aeromonas* producen tres variantes de la enfermedad: 1) **diarrea** en personas sanas; 2) **infecciones de las heridas**, y 3) **enfermedad sistémica oportunista** en inmunodeprimidos (sobre todo pacientes con enfermedad hepatobiliar o tumores malignos de base). La enfermedad intestinal puede iniciarse con una diarrea acuosa aguda, una diarrea disentérica con dolor abdominal intenso y presencia de sangre y leucocitos en las heces o una enfermedad crónica con diarrea intermitente. Se han descrito portadores digestivos, y el máximo número se encuentra en los meses cálidos. Por tanto, se debe determinar el significado del aislamiento de *Aeromonas* en muestras entéricas en función de la presentación clínica del paciente. La gastroenteritis se produce de forma típica tras la ingesta de agua o alimentos contaminados (p. ej., productos frescos, carnes, lácteos), mientras que las infecciones de las heridas se suelen producir tras una lesión traumática asociada a la exposición a aguas contaminadas. Otra forma poco frecuente de infecciones de las heridas por *Aeromonas* es la utilización de sanguijuelas medicinales cuyo intestino está colonizado por *A. veronii* biovariedad sobria (caso clínico 26.4).

Caso clínico 26.4 Infecciones de las heridas por *Aeromonas*

Las sanguijuelas medicinales *(Hiruda medicinalis)* se emplean con frecuencia en cirugía plástica para estimular el flujo de sangre hacia los injertos cutáneos quirúrgicos. Las sanguijuelas eliminan la sangre estásica y estimulan que la sangre rezume hacia el injerto cutáneo hasta 48 horas después de extraer la sanguijuela. Esta hemorragia viene mediada por un inhibidor de la trombina, la hirudina (que da nombre al género), que aparece en la saliva de las sanguijuelas. *Aeromonas* está presente en el intestino de la sanguijuela y produce enzimas proteolíticas que esta emplea para digerir la sangre. Una complicación del uso de sanguijuelas es la infección de las heridas por *Aeromonas*, como demuestra el caso del paciente publicado por Snower y cols. (*J Clin Microbiol* 27:1421-1422, 1989). Se resecaron carcinomas basocelulares de la frente a una mujer de 62 años y se cubrió el lecho quirúrgico con injertos cutáneos. Se emplearon sanguijuelas medicinales para aliviar el edema en el sitio del injerto. Las sanguijuelas se sacaron de una pecera especial y se aplicaron sobre la herida durante 1 hora en cuatro ocasiones distintas. A los 11 días de la cirugía inicial se observó una infección del injerto, que se tuvo que resecar. Se identificaron *Aeromonas* en el cultivo del injerto y también en las sanguijuelas y en el agua de la pecera. La paciente recibió tratamiento con antibióticos parenterales y se realizó otro injerto sin aplicar sanguijuelas con éxito.

Aunque se han identificado numerosos posibles factores de virulencia (p. ej., endotoxinas, hemolisinas, enterotoxinas termoestables y termolábiles) en *Aeromonas*, se ignora su implicación exacta en la enfermedad.

La enfermedad diarreica aguda es autolimitada y en los pacientes afectados solo está indicado el tratamiento sintomático. El tratamiento antimicrobiano es necesario en los pacientes con diarrea crónica, infección de la herida o infección sistémica. *Aeromonas* es resistente a las penicilinas, la mayoría de las cefalosporinas y a eritromicina. Las fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacino, ciprofloxacino) son casi uniformemente activas contra las cepas de *Aeromonas* aisladas en Estados Unidos y Europa; no obstante, se han descrito algunas cepas resistentes a este antibiótico procedentes de Asia. Por tanto, aún no se ha demostrado la eficacia a largo plazo de las fluoroquinolonas. Inicialmente, puede utilizarse una fluoroquinolona como tratamiento empírico, pero debe confirmarse su actividad mediante pruebas de sensibilidad *in vitro*.

Bibliografía

Albert MJ, Nair GB. *Vibrio cholerae* O139-10 years on. *Rev Med Microbiol*. 2005;16:135–143.

Baker-Austin C, Oliver J. *Vibrio vulnificus*: new insights into a deadly opportunistic pathogen. *Environmental Microbiol*. 2018;20:423–430.

Dick MH, Guillerm M, Moussy F, et al. Review of two decades of cholera diagnostics—how far have we really come. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1845.

Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, et al. Cholera. *Lancet*. 2012;379:2466–2476.

Janda JM, Abbott S. The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:35–73.

Kitaoka M, Miyata ST, Unterweger D, et al. Antibiotic resistance mechanisms of *Vibrio cholerae*. *J Med Microbiol*. 2011;60:397–407.

Miyata ST, Bachmann V, Pukatzki S. Type VI secretion system regulation as a consequence of evolutionary pressure. *J Med Microbiol*. 2013;62:663–676.

Moore S, Thomson N, Mutreja A, et al. Widespread epidemic cholera due to a restricted subset of *Vibrio cholerae* clones. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:373–379.

Parker J, Shaw J. *Aeromonas* spp. clinical microbiology and disease. *J Infect*. 2011;62:109–118.

Pastor M, Pedraz J, Esquisabela A. The state-of-the-art of approved and under-development cholera vaccines. *Vaccine*. 2013;31:4069–4078.

Snower DP, Ruef C, Kuritza AP, et al. *Aeromonas hydrophila* infection associated with the use of medicinal leeches. *J Clin Microbiol*. 1989;27:1421–1422.

Zhang L, Orth K. Virulence determinants for *Vibrio parahaemolyticus* infection. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16:70–77.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 57 años fue hospitalizado en la ciudad de Nueva York por presentar un cuadro de 2 días de evolución de diarrea acuosa grave. La enfermedad había comenzado 1 día después de su regreso de Ecuador. El paciente se encontraba deshidratado y presentaba alteraciones hidroelectrolíticas (acidosis, hipopotasemia). El paciente se recuperó satisfactoriamente tras la instauración del tratamiento de reposición de líquidos y electrólitos para compensar las pérdidas producidas por la diarrea. Los coprocultivos fueron positivos para *V. cholerae*.

1. ¿Cuáles son las características clínicas del cólera?
2. ¿Cuál es el factor de virulencia más importante de esta enfermedad? ¿Qué otros factores de virulencia se han descrito? ¿Cuáles son sus mecanismos de actuación?
3. ¿Cómo adquirió este paciente la infección? ¿En qué se diferencia esta situación de la adquisición de las infecciones producidas por *V. parahaemolyticus* o *V. vulnificus*?
4. ¿Cómo se puede controlar el cólera en las zonas donde la infección es endémica?

27: Pseudomonas y bacterias relacionadas

Un hombre de 70 años que había ingresado 7 días antes en la unidad de cuidados intensivos por disnea aguda y fiebre de 39 °C desarrolló un cuadro de tos productiva nuevo con dolor torácico pleurítico asociado. En la auscultación torácica destacaba la presencia de crepitantes en ambas bases pulmonares con roncus en ambos lóbulos superiores; en la radiografía se apreciaban opacidades bilaterales compatibles con bronconeumonía. Se realizaron cultivos de esputo y hemocultivos y 24 horas más tarde el laboratorio informó del aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas* y otros bacilos no fermentadores comentados en este capítulo son fundamentalmente patógenos oportunistas responsables de infecciones en pacientes ingresados, en pacientes con defectos de la inmunidad innata (p. ej., función pulmonar comprometida) o después de traumatismos (p. ej., contaminación de heridas).

1. ¿Qué factores epidemiológicos comparten *Pseudomonas, Burkholderia* y *Stenotrophomonas*?
2. ¿Cuál es el factor de virulencia más importante en *P. aeruginosa* y de qué modo funciona?
3. ¿Qué población de pacientes está expuesta al riesgo de infección con *B. cepacia*? ¿Cuál es la infección en estos pacientes?
4. ¿Qué antibióticos son generalmente eficaces contra *Pseudomonas* pero no contra *Stenotrophomonas*, y contra *S. maltophilia* pero no contra *P. aeruginosa*?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Pseudomonas aeruginosa

Palabras clave

Cápsula, exotoxina A, infecciones nosocomiales, oportunista.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos pequeños que se disponen habitualmente en parejas.
- Aerobio obligado; oxidador de glucosa, requerimientos nutricionales sencillos.
- Cápsula mucoide de polisacáridos.
- Múltiples factores de virulencia, incluidas las adhesinas (p. ej., flagelos, *pili*, lipopolisacárido y cápsula de alginato), las toxinas secretadas y las enzimas (p. ej., exotoxina A, piocianina, pioverdina, elastasas, proteasas, fosfolipasa C, exoenzimas S y T) y resistencia antimicrobiana (intrínseca, adquirida y adaptativa).

Epidemiología

- Ubicuo en la naturaleza y en los ambientes húmedos de los hospitales (p. ej., flores, lavabos, cuartos de baño, respiradores y equipos de diálisis).
- Sin incidencia estacional de la enfermedad.
- Pueden colonizar de forma transitoria el sistema respiratorio y digestivo de los pacientes hospitalizados, fundamentalmente de aquellos tratados con antibióticos de amplio espectro, con equipos de tratamiento respiratorio o que tienen hospitalizaciones prolongadas.
- Los pacientes con riesgo para desarrollar infecciones son los pacientes neutropénicos y los inmunodeprimidos, los que padecen fibrosis quística y los pacientes quemados.

Enfermedades

- Las enfermedades incluyen infecciones respiratorias, urinarias, de piel y partes blandas, oculares, auditivas y también bacteriemias y endocarditis.

Diagnóstico

- Crecen con facilidad en los medios normales de laboratorio.
- Se identifica por las características de sus colonias (p. ej., β-hemolíticas, pigmento verde, olor a uva) y por pruebas bioquímicas sencillas (p. ej., reacción positiva de la oxidasa; utilización oxidativa de carbohidratos).

Tratamiento, prevención y control

- Con frecuencia es necesaria la combinación de antibióticos (p. ej., aminoglucósidos y β-lactámicos); la monoterapia es generalmente ineficaz y puede seleccionar cepas resistentes.
- Los esfuerzos para controlar las infecciones que se adquieren en el hospital se deben concentrar en prevenir la contaminación de los equipos médicos estériles y la transmisión nosocomial; el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro puede seleccionar microorganismos resistentes.

Pseudomonas y otros bacilos no fermentadores relacionados son patógenos oportunistas de plantas, animales y el ser humano. Para complicar nuestra comprensión de estos microorganismos, la clasificación taxonómica ha sufrido numerosos cambios en los últimos años. A pesar de los muchos géneros existentes, la mayoría de los microorganismos con importancia clínica pertenecen a cinco géneros: *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* y *Moraxella* (tabla 27.1). Este capítulo se centrará en este grupo de microorganismos.

Tabla 27.1

Bacilos gramnegativos no fermentadores relevantes

Microorganismo	Origen histórico
Acinetobacter	*akinetos*, incapaz de desplazarse; *bactrum*, barra (bacilos inmóviles)
A. baumannii	*baumannii*, recibe su nombre del microbiólogo Baumann
Burkholderia	*Burkholderia*, recibe su nombre del microbiólogo Burkholder
B. cepacia	*cepacia*, semejante a una cebolla (las cepas iniciales se aislaron a partir de cebollas podridas)
B. mallei	*mallei*, derivado de «malleus», nombre latino para la enfermedad equina muermo
B. pseudomallei	*pseudes*, falso; *mallei* (en referencia a la gran semejanza de esta especie a *B. mallei)*
Moraxella	*Moraxella*, recibe su nombre del oftalmólogo suizo Morax, quien identificó la especie por primera vez
M. catarrhalis	*catarrhus*, catarro (en referencia a la inflamación de las membranas mucosas de las vías respiratorias)
Pseudomonas	*pseudes*, falso; *monas*, una unidad (alude al aspecto en la tinción de Gram de parejas de organismos que se parecen a una célula suelta)
P. aeruginosa	*aeruginosa*, repleto de óxido de cobre o verde (se refiere a los pigmentos azul y amarillo sintetizados por esta especie que le dan aspecto verde)
Stenotrophomonas	*stenos*, estrecho; *trophos*, el que se alimenta; *monas*, unidad (en referencia a la observación de que estas delgadas bacterias requieren pocos sustratos para crecer)
S. maltophilia	*malt*, malta; *philia*, amigo (amigo de la malta)

Pseudomonas

El género *Pseudomonas* estaba constituido inicialmente por un gran conjunto heterogéneo de bacterias sin capacidad de fermentación que se agruparon por sus parecidos morfológicos. Se denominaron «pseudomonas» porque se suelen disponer en parejas de células que recuerdan a una célula única (fig. 27.1). En 1992, este género se subdividió en una serie de géneros nuevos (incluidas *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*); sin embargo, *Pseudomonas* sigue incluyendo más de 250 especies. La más importante es ***P. aeruginosa,*** que se comenta en este capítulo.

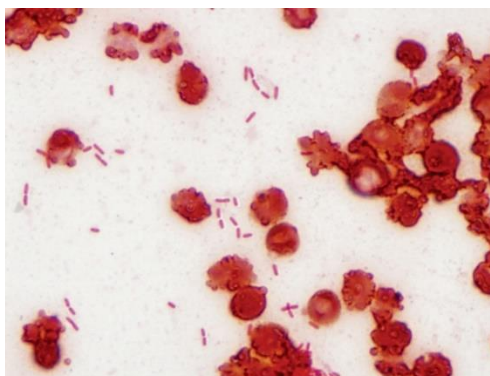


FIG. 27.1 Tinción de Gram de *Pseudomonas aeruginosa* con células dispuestas de forma individual y en parejas.

Los miembros de este género se encuentran en el suelo, en los compuestos orgánicos en descomposición, en la vegetación y en el agua. Por desgracia, se encuentran en todo el ambiente hospitalario, en reservorios húmedos como los alimentos, las flores cortadas, los lavabos, los baños, las mopas para fregar suelos, los equipos de diálisis y terapia respiratoria e incluso en las soluciones desinfectantes. Es raro que las personas sean portadoras dentro de la flora microbiana normal, salvo en los pacientes hospitalizados y en huéspedes inmunodeprimidos ambulatorios.

El amplio entorno en el que se distribuye *Pseudomonas* se explica por sus sencillas exigencias para crecer y su versatilidad nutricional. Pueden emplear muchos compuestos orgánicos como fuente de carbono y nitrógeno, y algunas cepas consiguen incluso crecer en agua destilada empleando oligonutrientes. Estos microorganismos tienen también muchos factores estructurales, toxinas y enzimas que potencian su virulencia y los hacen resistentes a la mayoría de los antibióticos de uso habitual. De hecho, resulta sorprendente que no sean patógenos más frecuentes, dada su presencia ubicua, la capacidad de crecer en casi todos los entornos, la virulencia y la resistencia a muchos antibióticos. Por suerte, las infecciones por *Pseudomonas* son **fundamentalmente oportunistas** (es decir, se limitan a pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro que suprimen las poblaciones de bacterias intestinales normales o en pacientes con alteraciones de las defensas). Además, la expresión de rasgos de virulencia está regulada por sistemas de señales de densidad celular complejas *(quorum sensing)* que a su vez están determinados por factores del huésped, como la presencia de suero y citocinas.

Fisiología y estructura

La especie *Pseudomonas* suele incluir bacilos gramnegativos rectos o ligeramente curvados en general móviles (0,5-1,0 por 1,5-5,0 µm), que **se disponen típicamente en parejas** (v. fig. 27.1). Los microorganismos emplean los carbohidratos mediante la **respiración aerobia** de forma que el oxígeno es el aceptor terminal de los electrones. Aunque se describen como aerobios obligados, pueden crecer de forma anaerobia utilizando nitratos o arginina como aceptor alternativo para los electrones. La presencia de **citocromo oxidasa** (que se detecta en una prueba rápida de 5 minutos) en la especie de *Pseudomonas* se emplea para distinguirla de las Enterobacteriaceae y *Stenotrophomonas*. Algunas cepas aparecen **mucoides** por la abundancia de una cápsula de polisacárido (fig. 27.2); estas cepas resultan especialmente frecuentes en los pacientes con fibrosis quística (FQ). Algunas especies producen **pigmentos difusibles** (p. ej., piocianina [azul], pioverdina [verde-amarillento] y piorrubina [pardo-rojizo]), que explican su aspecto característico en el cultivo y simplifican la identificación preliminar.



FIG. 27.2 Tinción de Gram de *Pseudomonas aeruginosa* rodeada de material capsular mucoide en un paciente aquejado de fibrosis quística.

P. aeruginosa tiene uno de los genomas bacterianos más grandes, con la codificación de 5.567 genes, entre los que se incluyen 468 genes reguladores. Esto es importante para comprender la gran capacidad de adaptación de *P. aeruginosa* y su capacidad de crecimiento en un amplio rango de condiciones ambientales, así como en presencia de antimicrobianos.

Patogenia e inmunidad

P. aeruginosa cuenta con muchos factores de virulencia, que incluyen adhesinas, toxinas y enzimas. Además, el sistema de transmisión utilizado por *Pseudomonas,* el sistema de secreción de tipo III, resulta especialmente eficaz para la inyección de toxinas dentro de la célula huésped. A pesar de los múltiples factores de virulencia, la mayoría de los expertos consideran que deben colaborar múltiples factores para que *P. aeruginosa* produzca enfermedad.

Adhesinas

Como ocurre con muchas bacterias, la adherencia a las células huéspedes resulta esencial para ocasionar la infección. Al menos cuatro componentes de superficie de *P. aeruginosa* facilitan esta adherencia: 1) flagelos; 2) *pili;* 3) lipopolisacáridos (LPS), y 4) alginato. Los flagelos y los *pili* también influyen sobre la movilidad de *P. aeruginosa* y el componente de lípido A de los LPS es responsable de la actividad de la endotoxina. El alginato es un exopolisacárido mucoide que forma una **cápsula** notoria sobre la superficie bacteriana y protege al microorganismo de la fagocitosis y de la destrucción por los antibióticos. La producción de este polisacárido mucoide está sometida a una regulación compleja. Los genes que controlan la producción del polisacárido alginato se pueden activar en algunos pacientes, como los que sufren una FQ y otras enfermedades respiratorias crónicas y que están predispuestos a la colonización a largo plazo por estas cepas mucoides de *P. aeruginosa*.

Toxinas secretadas y enzimas

Se cree que la **exotoxina A (ETA)** es uno de los factores de virulencia más importantes producidos por las cepas patógenas de *P. aeruginosa*. Esta toxina **altera la síntesis de proteínas** al inhibir la elongación de la cadena peptídica en las células eucariotas de un modo semejante a la toxina diftérica producida por *Corynebacterium diphtheriae*. Sin embargo, las exotoxinas producidas por estos dos microorganismos son estructural e inmunológicamente diferentes, y la ETA es menos potente que la toxina diftérica. La ETA probablemente participe en la dermatonecrosis que tiene lugar en las quemaduras, el daño corneal en las infecciones oculares y el daño tisular en las infecciones pulmonares crónicas.

Un pigmento azul, la **piocianina,** producido por *P. aeruginosa,* cataliza la producción de superóxido y peróxido de hidrógeno, las formas tóxicas del oxígeno. Este pigmento estimula también la liberación de interleucina 8, lo que potencia la atracción de los neutrófilos. Un pigmento verde-amarillento, la **pioverdina,** es un sideróforo, que se liga al hierro para usarlo en el metabolismo. Este pigmento regula también la secreción de otros factores de virulencia, incluida la ETA.

Dos elastasas, LasA **(serina proteasa)** y LasB **(metaloproteasa de zinc),** actúan de manera sinérgica para degradar la elastina, lo que ocasiona daños en los tejidos que contienen elastina y en el parénquima pulmonar, así como lesiones hemorrágicas **(ectima gangrenoso)** que se asocian a las infecciones diseminadas por *P. aeruginosa*. Estas enzimas degradan también los componentes del complemento e inhiben la quimiotaxis y la función de los neutrófilos, lo que provoca una mayor diseminación y daño tisular en las infecciones agudas. Las infecciones crónicas por *Pseudomonas* se caracterizan por la formación de anticuerpos contra LasA y LasB, con acumulación de los inmunocomplejos en los tejidos infectados. Al igual que las elastasas, la **proteasa alcalina** participa en la destrucción tisular y en la diseminación de *P. aeruginosa*. También interfiere en la respuesta inmunitaria del huésped.

La **fosfolipasa C** es una hemolisina termolábil que degrada los lípidos y la lecitina, de modo que facilita la destrucción tisular. No está claro el papel exacto de esta enzima en las infecciones respiratorias y urinarias (ITU), aunque se ha visto una importante asociación entre la producción de hemolisina y la enfermedad.

Las **exoenzimas S** y **T** son toxinas extracelulares producidas por *P. aeruginosa*. Cuando las proteínas son introducidas en sus células eucariotas diana por el sistema de secreción de tipo III, se produce un daño en las células epiteliales que facilita la diseminación de las bacterias, la invasión tisular y la necrosis. Esta citotoxicidad está mediada por una reorganización de la actina.

Resistencia a antibióticos

P. aeruginosa posee una **resistencia intrínseca a muchos antibióticos** y puede adquirir resistencia a otros antibióticos a través de la transferencia horizontal de genes de resistencia y mutaciones. Los mecanismos principales para la **resistencia intrínseca** son la escasa tasa de movimiento de los antibióticos a través de los poros de la membrana externa hacia la célula bacteriana, junto con el flujo de salida rápido de antibióticos debido a la regulación intrínseca de las bombas de flujo de salida. La resistencia a antibióticos adicionales, como aminoglucósidos y betalactámicos, puede adquirirse **(resistencia adquirida)** a través de la transferencia horizontal de genes de resistencia sobre plásmidos y otros elementos genéticos o mutaciones de genes que aumentan la expresión de la resistencia. Una tercera forma de resistencia, la **resistencia adaptativa,** se induce cuando *Pseudomonas* se ve expuesta a estímulos ambientales o a antibióticos específicos. Por ejemplo, la formación de la biopelícula, como sucede en los pulmones de un paciente con FQ o sobre la superficie de los catéteres, puede desencadenar genes reguladores bacterianos que permiten la expresión de la resistencia. De forma parecida, la exposición a antibióticos β-lactámicos (p. ej., ceftazidima) desencadena la expresión del gen ampC en *Pseudomonas,* condicionando la inactivación de numerosos antibióticos β-lactámicos. Es importante reconocer que las pruebas de sensibilidad *in vitro* pueden identificar la resistencia secundaria a los mecanismos intrínsecos y adquiridos, pero probablemente no sea capaz de predecir la resistencia adaptativa, subrayando las limitaciones de estas pruebas de laboratorio.

Epidemiología

Pseudomonas es un patógeno oportunista presente en una gran variedad de ambientes. La capacidad para aislar este microorganismo de las superficies húmedas puede verse limitada solamente por los esfuerzos para detectar los microorganismos. *Pseudomonas* tiene unos requerimientos nutricionales mínimos, puede tolerar un amplio intervalo de temperaturas (4-42 °C) y es resistente a muchos antibióticos y desinfectantes. De hecho, el aislamiento de *Pseudomonas* a partir del ambiente (p. ej., un lavamanos o el suelo de un hospital) tiene un escaso significado a no ser que existan indicios epidemiológicos de que el lugar contaminado sea un reservorio de la infección.

Además, el aislamiento de *Pseudomonas* en un paciente hospitalizado constituye un motivo de preocupación, pero normalmente no justifica la intervención terapéutica, a no ser que existan indicios de enfermedad. La recuperación de *Pseudomonas,* particularmente de especies diferentes a *P. aeruginosa,* a partir de una muestra clínica puede representar una mera colonización del paciente o bien suponer una contaminación ambiental de la muestra durante su obtención o procesamiento en el laboratorio. Entre los pacientes con riesgo de desarrollar infecciones por *P. aeruginosa* están los pacientes neutropénicos y los inmunodeprimidos, los pacientes con FQ, los pacientes quemados y aquellos que reciben antibióticos de amplio espectro. Se estima que *P. aeruginosa* es responsable de más de 50.000 infecciones anuales asociadas con la asistencia sanitaria en Estados Unidos y de alrededor de 440 fallecimientos.

Enfermedades clínicas

Infecciones pulmonares

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores por *P. aeruginosa* pueden variar en gravedad desde una **colonización asintomática** o una inflamación benigna de los bronquios **(traqueobronquitis)** hasta una **bronconeumonía necrosante** grave (cuadro 27.1). La colonización se da en pacientes con FQ, en los aquejados de otras enfermedades pulmonares crónicas y en neutropénicos. Las infecciones en los pacientes con FQ se han asociado a la exacerbación de la entidad de base, así como a procesos pulmonares invasivos. Las cepas mucoides son las que se suelen aislar en las muestras de estos pacientes, y son difíciles de erradicar, ya que las infecciones crónicas por estas bacterias se asocian con un aumento progresivo de la resistencia a los antibióticos y la expresión de la resistencia adaptativa (v. lo comentado anteriormente).

Cuadro 27.1 Resúmenes clínicos para bacilos gramnegativos no fermentadores

Pseudomonas aeruginosa

Infecciones pulmonares: comprenden desde irritación leve de los bronquios (traqueobronquitis) hasta necrosis del parénquima pulmonar (bronconeumonía necrosante).
Infecciones cutáneas primarias: desde infecciones oportunistas de heridas existentes (p. ej., quemaduras) hasta infecciones localizadas de los folículos pilosos (p. ej., asociadas a la inmersión en aguas contaminadas como *jacuzzis*).
Infecciones del aparato urinario: infecciones oportunistas en pacientes con sondas urinarias permanentes y exposición a antibióticos de amplio espectro (selecciona estas bacterias resistentes a antibióticos).
Infecciones de oído: comprenden desde una irritación leve del oído externo («oído de nadador») hasta la destrucción invasiva de los huesos craneanos adyacentes del oído infectado.
Infecciones oculares: infecciones oportunistas de córneas expuestas que presentan alguna lesión leve.
Bacteriemia: diseminación de las bacterias desde el foco de infección primaria (p. ej., pulmonar) hasta otros órganos y tejidos; pueden caracterizarse por la presencia de lesiones cutáneas necróticas (ectima gangrenoso).

Complejo *Burkholderia cepacia*

Infecciones pulmonares: las infecciones más preocupantes se producen en los pacientes con fibrosis quística o enfermedad granulomatosa crónica, en los que la infección puede progresar a destrucción importante del tejido pulmonar.
Infecciones oportunistas: infecciones del aparato urinario en pacientes sondados; bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos con catéteres intravasculares contaminados.

Burkholderia pseudomallei

Infecciones pulmonares: comprenden desde colonización asintomática hasta formación de abscesos (melioidosis).

Stenotrophomonas maltophilia

Infecciones oportunistas: diversas infecciones (más a menudo, bacteriemia y neumonía) en pacientes inmunodeprimidos expuestos previamente a antibioterapia de amplio espectro.

Especies de *Acinetobacter*

Infecciones pulmonares: patógeno oportunista en pacientes que reciben tratamiento respiratorio.
Infecciones de las heridas: heridas traumáticas (p. ej., como consecuencia de conflictos militares) y nosocomiales.

Moraxella catarrhalis

Infecciones pulmonares: traqueobronquitis o bronconeumonía en sujetos aquejados de enfermedades pulmonares crónicas.

Las circunstancias que predisponen a los pacientes inmunodeprimidos a contraer infecciones por *Pseudomonas* son: 1) el tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro que alteran la población bacteriana protectora normal, y 2) el uso de respiradores, que pueden introducir el microorganismo en las vías respiratorias inferiores. La enfermedad invasiva en esta población se caracteriza por una bronconeumonía típicamente bilateral, difusa, con formación de microabscesos y necrosis de los tejidos. La tasa de mortalidad es de hasta el 70%.

Infecciones primarias de piel y partes blandas

P. aeruginosa puede producir varias infecciones cutáneas. Las infecciones mejor conocidas son las **infecciones de las quemaduras** (fig. 27.3). La colonización de una quemadura, seguida de un daño vascular localizado, necrosis tisular y finalmente bacteriemia, es frecuente en los pacientes con quemaduras graves. La superficie húmeda de la quemadura y la falta de respuesta de los neutrófilos a la invasión tisular predisponen a los pacientes a adquirir estas infecciones. El tratamiento de las heridas con cremas de antibióticos tópicos solo ha obtenido un éxito limitado en el control de estas infecciones.



FIG. 27.3 Infección por *Pseudomonas* de una quemadura. (De Cohen, J., Powderly, W.B., 2004. *Infectious Diseases*, second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

La **foliculitis** (fig. 27.4; caso clínico 27.1) es otra infección frecuente producida por *Pseudomonas,* que se produce por la inmersión en agua contaminada (p. ej., *jacuzzis,* hidromasajes, piscinas). Las infecciones secundarias por *Pseudomonas* pueden ocurrir también en los individuos que tienen acné o que se depilan las piernas. Por último, *P. aeruginosa* puede producir infecciones en las uñas de la mano en los individuos que exponen las manos de manera frecuente al agua o que acuden con frecuencia a los «salones de manicura».



FIG. 27.4 Foliculitis por *Pseudomonas*. (De Cohen, J., Powderly, W.B., 2004. *Infectious Diseases,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

Caso clínico 27.1 Foliculitis por *Pseudomonas*

Ratnam y cols. (*J Clin Microbiol* 23:655-659, 1986) describieron un brote de foliculitis causada por *P. aeruginosa* entre los huéspedes de un hotel canadiense. Varios de ellos presentaron un exantema cutáneo, que debutó en forma de pápulas eritematosas pruriginosas que progresaron a pústulas eritematosas distribuidas por las axilas, el abdomen y las nalgas. En la mayoría de los casos el exantema se resolvió de forma espontánea en 5 días. El departamento de salud local analizó el brote y determinó que la fuente era una sauna contaminada por una elevada concentración de *P. aeruginosa.* Este brote se terminó cuando se drenó, limpió e hipercloró el *jacuzzi.* Las infecciones cutáneas de este tipo son frecuentes en individuos sometidos a una amplia exposición a aguas contaminadas.

P. aeruginosa es también la causa más frecuente de **osteocondritis** (inflamación del hueso y el cartílago) del pie tras una herida penetrante (p. ej., la producida al pisar un clavo).

Infecciones del aparato urinario

La infección del aparato urinario aparece principalmente en los pacientes con **sondas urinarias permanentes** de larga duración. Generalmente estos pacientes reciben múltiples pautas de antibióticos, lo que tiende a seleccionar cepas más resistentes de bacterias como *Pseudomonas.*

Infecciones del oído

Con frecuencia, la **otitis externa** se debe a la infección por *P. aeruginosa,* y la natación es un importante factor de riesgo **(«oído de nadador»).** Esta infección localizada se puede tratar con antibióticos tópicos y con agentes que favorezcan la desecación. La **otitis externa maligna** es una forma de enfermedad virulenta que se observa fundamentalmente en los diabéticos y en los ancianos. Puede invadir los tejidos subyacentes, puede producir daño en los pares craneales y en los huesos y puede poner en riesgo la vida. Estos últimos pacientes requieren un tratamiento antimicrobiano y quirúrgico intensivo. *P. aeruginosa* se asocia también a la **otitis media crónica.**

Infecciones oculares

Las infecciones oculares tienen lugar con posterioridad a un traumatismo inicial en la córnea (p. ej., abrasión por lentes de contacto, arañazo de la superficie ocular) y la posterior exposición a *P. aeruginosa* en el agua contaminada. Se producen **úlceras corneales** que pueden progresar rápidamente a una enfermedad con riesgo de pérdida del ojo a no ser que se instaure un tratamiento precoz.

Bacteriemia y endocarditis

La **bacteriemia** por *P. aeruginosa* es clínicamente indistinguible de la que producen otras bacterias gramnegativas. Sin embargo, la tasa de mortalidad de los pacientes afectados es mayor en la bacteriemia por *P. aeruginosa* debido a: 1) la predilección de este microorganismo por los pacientes inmunodeprimidos; 2) la dificultad para tratar las cepas resistentes a los antibióticos, y 3) la virulencia intrínseca de *Pseudomonas*. La bacteriemia afecta con una frecuencia mayor a los pacientes con neutropenia, diabetes mellitus, quemaduras extensas y neoplasias hematológicas. La mayoría de las bacteriemias se originan en infecciones de las vías respiratorias inferiores, el aparato urinario, la piel y partes blandas (principalmente las infecciones de quemaduras). Aunque únicamente se observan en una minoría de pacientes aquejados de bacteriemia, se pueden producir unas lesiones cutáneas características **(ectima gangrenoso).** Las lesiones se manifiestan como vesículas eritematosas que se tornan hemorrágicas, necróticas y ulceradas. El examen microscópico de estas lesiones revela la presencia de numerosos microorganismos, destrucción vascular (lo que explica la naturaleza hemorrágica de las lesiones), así como ausencia de neutrófilos, como se esperaría en los pacientes neutropénicos.

La **endocarditis** por *Pseudomonas* es infrecuente y se registra principalmente en usuarios de drogas por vía parenteral. Estos pacientes adquieren la infección a través de los instrumentos empleados para preparar la droga, los cuales están contaminados con microorganismos que se transmiten a través del agua. La válvula tricúspide se ve a menudo afectada, y la infección se asocia a una evolución crónica, si bien su pronóstico es más favorable que en los pacientes que tienen infecciones de las válvulas aórtica o mitral.

Otras infecciones

P. aeruginosa produce también otras infecciones, como son aquellas que se localizan en el aparato digestivo, en el sistema nervioso central y en el sistema musculoesquelético. Las condiciones de base necesarias para la mayoría de estas infecciones son: 1) la presencia del microorganismo en un reservorio húmedo, y 2) la elusión o eliminación de las defensas del huésped (p. ej., traumatismo cutáneo, eliminación de la flora microbiana normal como consecuencia de la administración de antibióticos, neutropenia).

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

La observación de bacilos gramnegativos delgados dispuestos sueltos o formando parejas sugiere *Pseudomonas,* aunque no es patognomónica; *Burkholderia, Stenotrophomonas* y otros microorganismos parecidos a *Pseudomonas* comparten una morfología similar.

Cultivo

Dado que *Pseudomonas* tiene exigencias nutricionales muy sencillas, es fácil recuperar esta bacteria en medios de aislamiento frecuentes, como agar sangre o agar de MacConkey. Necesitan incubación aerobia (salvo que dispongan de nitrato), de forma que su crecimiento en caldo de cultivo se suele limitar a la superficie de contacto entre el caldo y el aire, lugar en el cual la concentración de oxígeno es máxima.

Identificación

La morfología de las colonias (fig. 27.5) y los resultados de pruebas bioquímicas rápidas seleccionadas (p. ej., reacción positiva de la **oxidasa**) bastan para la identificación preliminar de las cepas. Por ejemplo, *P. aeruginosa* crece rápidamente y forma colonias planas con bordes que se van extendiendo, **β-hemólisis,** una **pigmentación verde** relacionada con la producción de los pigmentos azul (piocianina) y amarillo-verdoso (pioverdina) y un **olor** dulce característico **semejante al de las uvas.** Aunque la identificación definitiva de *P. aeruginosa* es relativamente sencilla, se necesita una amplia batería de pruebas fisiológicas para identificar otras especies de *Pseudomonas*.



FIG. 27.5 Morfología de las colonias de *Pseudomonas aeruginosa;* obsérvese la pigmentación verdosa asociada a la producción de dos pigmentos hidrosolubles: piocianina azul y fluoresceína amarilla.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *Pseudomonas* es frustrante, debido a que: 1) las bacterias suelen presentar resistencia a la mayoría de los antibióticos, y 2) el paciente infectado, con las defensas alteradas, es incapaz de potenciar la actividad antibiótica. Se necesita generalmente una **combinación de antibióticos activos** para el éxito en el tratamiento de los pacientes con infecciones graves. Esto es difícil, porque en la actualidad muchas cepas de *P. aeruginosa* son resistentes a todos los antibióticos β-lactámicos (incluidos los carbapenémicos), los aminoglucósidos y la colistina.

Los intentos para eliminar *Pseudomonas* de los hospitales son inútiles en la práctica, dada la presencia ubicua de los microorganismos en los depósitos de agua. Las prácticas eficaces para el control de la infección se deben centrar en **prevenir la contaminación de los equipos estériles,** como los de terapia respiratoria o las máquinas de diálisis, y la contaminación cruzada de los pacientes por el personal sanitario. También se debe evitar el uso inadecuado de los antibióticos de amplio espectro, debido a que este uso puede suprimir la flora microbiana normal y permitir el crecimiento excesivo de cepas resistentes de *Pseudomonas*.

Burkholderia

En 1992, siete especies que se clasificaban previamente como *Pseudomonas* fueron reclasificadas como miembros del nuevo género *Burkholderia*. Posteriormente se apreció que la especie más frecuente, *B. cepacia,* era en realidad un complejo de 17 especies. Dado que la mayoría de los laboratorios no consiguen identificar las distintas especies, este conjunto se suele denominar complejo *B. cepacia*. El **complejo *B. cepacia*** y ***B. pseudomallei*** son importantes patógenos humanos dentro de este género (cuadro 27.1); otras especies (p. ej., *B. mallei*) se asocian con menos frecuencia a enfermedad humana.

Igual que *P. aeruginosa,* las especies de *Burkholderia* pueden colonizar una amplia variedad de superficies húmedas y son **patógenos oportunistas**. Los pacientes especialmente susceptibles de sufrir infecciones pulmonares por el complejo *B. cepacia* son los que sufren FQ o enfermedad granulomatosa crónica (EGC, una inmunodeficiencia primaria en la cual los leucocitos tienen una actividad microbicida intracelular defectuosa) (caso clínico 27.2). La colonización del aparato respiratorio de los pacientes con FQ por el complejo *B. cepacia* tiene un pronóstico tan malo que se considera una contraindicación para el trasplante pulmonar. El complejo *B. cepacia* es responsable también de las ITU en pacientes sondados, de la septicemia (especialmente en pacientes con vías intravasculares contaminadas) y de otras infecciones oportunistas. Salvo las infecciones pulmonares, el complejo *B. cepacia* muestra un nivel de virulencia relativamente bajo y estos microorganismos no suelen culminar en la muerte del paciente.

Caso clínico 27.2 Enfermedad granulomatosa por *Burkholderia*

Mclean-Tooke y cols. (*BMC Clin Pathol* 7:1-5, 2007) describieron el caso de un hombre de 21 años con una linfadenitis granulomatosa. El paciente consultó por pérdida de peso, fiebres, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías cervicales. En los 3 años previos había presentado hipertrofia de los ganglios en dos ocasiones y se biopsiaron con resultado histológico de linfadenitis granulomatosa. Se estableció el diagnóstico clínico de sarcoidosis y el paciente recibió el alta con 20 mg de prednisolona. Durante los 24 meses siguientes, el paciente estuvo clínicamente bien, pero desarrolló una pancitopenia y se encontraron granulomas en la biopsia de médula ósea. Durante este ingreso hospitalario el enfermo comenzó con tos y la radiografía de tórax mostró consolidación en las bases pulmonares. Se remitió una biopsia pulmonar y el líquido del lavado broncoalveolar para cultivo, y se aisló *Burkholderia cepacia* en ambas muestras. La posterior valoración inmunológica del paciente confirmó que sufría una enfermedad genética, la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Este caso ilustra la susceptibilidad de los pacientes con EGC a sufrir infecciones por *Burkholderia.*

B. pseudomallei es un saprofito presente en la tierra, el agua y la vegetación. Es endémico en el Sudeste Asiático, India, África y Australia. Las infecciones se adquieren mediante inhalación o, con menos frecuencia, inoculación percutánea. La mayoría de las personas expuestas a *B. pseudomallei* están asintomáticas; sin embargo, los alcohólicos, los diabéticos y los pacientes con nefropatías o neumopatías crónicas son susceptibles de sufrir infecciones oportunistas causadas por este microorganismo. Las infecciones se llaman **melioidosis** (*melis,* «malestar»; *eidos,* «parecido»; *osis,* «trastorno»: enfermedad que se parece al muermo de los caballos producido por *B. mallei*). La exposición por vía percutánea ocasiona una **infección cutánea** localizada supurativa, asociada a linfadenitis regionales, fiebre y malestar. Esta forma de enfermedad se puede resolver sin incidentes o evolucionar con rapidez a una sepsis devastadora. La **enfermedad pulmonar** que se desarrolla tras la exposición respiratoria puede mostrar una gravedad variable, desde una bronquitis leve hasta una neumonía necrosante. Puede

observarse una cavitación que evoluciona a sepsis masiva con muerte si no se administra un tratamiento antibiótico adecuado. Se ha empleado *B. pseudomallei* en programas de armas biológicas, de forma que los trabajos con este microorganismo se limitan a laboratorios autorizados y la recuperación en un paciente justifica la intervención del departamento de salud pública. El aislamiento de *B. pseudomallei* con fines diagnósticos se debe realizar con cuidado porque se trata de un microorganismo altamente infeccioso, parecido a otros patógenos respiratorios como *Mycobacterium tuberculosis*.

Burkholderia es una especie sensible a **trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX),** algo que la diferencia de *P. aeruginosa*, que es uniformemente resistente. Aunque los microorganismos parecen sensibles *in vitro* a la piperacilina, las cefalosporinas de amplio espectro y el ciprofloxacino, la respuesta clínica es mala en general.

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia se clasificó originalmente en el género *Pseudomonas*, se incluyó después en el género *Xanthomonas* y a continuación se asignó al género *Stenotrophomonas*. A pesar de la confusión creada por estos cambios taxonómicos, es bien conocida la importancia clínica de este patógeno oportunista. Es responsable de infecciones en pacientes debilitados con alteraciones de los mecanismos de defensa. También, y debido a que *S. maltophilia* es resistente a los antibióticos β-lactámicos y aminoglucósidos que se usan con mayor frecuencia, los pacientes que reciben una antibioterapia prolongada tienen un riesgo especial de adquirir estas infecciones.

Las infecciones nosocomiales más frecuentes producidas por *S. maltophilia* son bacteriemia y neumonía y ambas se asocian a una elevada incidencia de complicaciones y muerte (caso clínico 27.3). Las infecciones hospitalarias por este microorganismo se han relacionado con vías intravenosas contaminadas, soluciones desinfectantes, equipos de ventilación mecánica y máquinas de hielo.

Caso clínico 27.3 Infecciones diseminadas por *Stenotrophomonas* en un paciente neutropénico

Wan-Yee y cols. (*Ann Acad Med Singapore* 35:897-900, 2006) describieron el caso de una niña china de 8 años con una leucemia mieloide aguda y una historia compleja de infecciones bacterianas y fúngicas de repetición durante el tratamiento. Las infecciones incluyeron aspergilosis pulmonar y septicemia por *Klebsiella, Enterobacter, Staphylococcus, Streptococcus* y *Bacillus*. Mientras recibía tratamiento con meropenem (un antibiótico del grupo de los carbapenémicos) y amikacina (un aminoglucósido) y durante un período de neutropenia importante, la niña desarrolló una bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia* que era sensible a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). Durante los días posteriores, la paciente desarrolló lesiones nodulares dolorosas y eritematosas en la piel. Se aisló *S. maltophilia* en la biopsia de una de estas lesiones. El tratamiento con TMP-SMX intravenoso permitió la resolución gradual de las lesiones cutáneas. Este caso ilustra la tendencia de *Stenotrophomonas* a provocar lesiones en pacientes inmunodeprimidos tratados con un carbapenémico. Es típico que este microorganismo sea uno de los pocos gramnegativos resistentes a los carbapenémicos y sensibles a TMP-SMX.

El tratamiento antibiótico resulta complicado, porque este microorganismo es resistente a muchos fármacos usados con frecuencia. A diferencia de la mayoría de los bacilos gramnegativos, *Stenotrophomonas* es uniformemente **resistente a los carbapenémicos** (p. ej., imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) y sensible a **trimetoprima-sulfametoxazol,** aunque en algunos estudios se ha mencionado un aumento de la resistencia. El tratamiento suele ser eficaz con TMP-SMX (si es sensible) o con ciprofloxacino combinado con ticarcilina-clavulánico o ceftazidima.

Acinetobacter

Acinetobacter son cocobacilos anchos gramnegativos oxidasa-negativos que se desarrollan como aerobios estrictos (fig. 27.6). Crecen como saprofitos en la naturaleza y en el entorno hospitalario. Sobreviven en las superficies húmedas, como los equipos de terapia respiratoria, y en las superficies secas, como la piel del ser humano (esta última característica es rara en los bacilos gramnegativos). Estas bacterias forman también parte de la microflora bucofaríngea normal de un pequeño número de individuos sanos, y pueden crecer hasta alcanzar un número elevado durante la hospitalización. El género *Acinetobacter* se subdivide en dos grupos: especies que oxidan la glucosa (***A. baumannii*** es el más frecuente) y las especies que no la oxidan (***A. lwoffii*** y ***A. haemolyticus*** son los más frecuentes). La mayoría de las infecciones humanas se relacionan con *A. baumannii*.

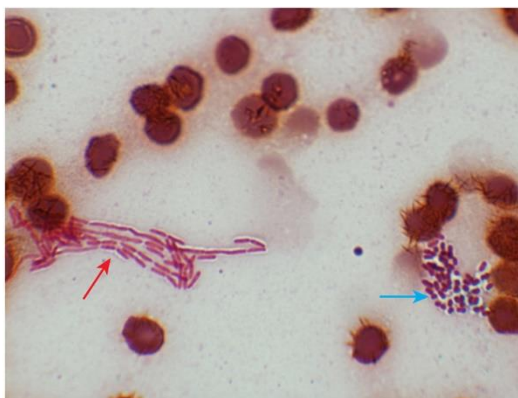


FIG. 27.6 Tinción de Gram de Acinetobacter baumannii (flecha azul) y Pseudomonas aeruginosa (*flecha roja*).

Acinetobacter son **patógenos oportunistas** (v. cuadro 27.1) que pueden producir infecciones de los aparatos respiratorio y urinario, y de las heridas; también pueden causar septicemia. Los sujetos con riesgo de contraer una infección por estas bacterias son los que reciben antibióticos de amplio espectro, los que se encuentran en fase postoperatoria o los sometidos a ventilación mecánica. Las infecciones nosocomiales pulmonares y de las heridas en los pacientes hospitalizados representan un problema importante debido a que muchas de las infecciones están causadas por cepas resistentes a la mayoría de los antibióticos, incluidos los carbapenémicos. El tratamiento específico se debe elegir según las pruebas de sensibilidad *in vitro*. Se debe poner atención cuando se seleccionen carbapenémicos o colistina para el tratamiento porque las pruebas *in vitro* pueden no detectar con fiabilidad las cepas heterorresistentes (es decir, una subpoblación de microorganismos muy resistentes).

Moraxella

Al igual que otros géneros que se han expuesto en este capítulo, el género *Moraxella* se ha reorganizado en función de los resultados del análisis de los ácidos nucleicos. Aunque la clasificación de las especies pertenecientes a este género continúa cambiando, *M. catarrhalis* constituye el patógeno más importante. ***M. catarrhalis*** es un diplococo gramnegativo oxidasa-positivo aerobio estricto (fig. 27.7). Este microorganismo representa una causa frecuente de bronquitis y de bronconeumonía (en ancianos con enfermedades pulmonares crónicas), sinusitis y otitis (v. cuadro 27.1). Estas dos últimas infecciones aparecen fundamentalmente en personas previamente sanas. La mayoría de las cepas producen β-lactamasas y son **resistentes a las penicilinas;** sin embargo, presentan una sensibilidad uniforme a la mayoría de los restantes grupos de antibióticos, como las cefalosporinas, la eritromicina, la tetraciclina, la trimetoprima-sulfametoxazol y la combinación de las penicilinas con un inhibidor de la β-lactamasa (p. ej., ácido clavulánico).

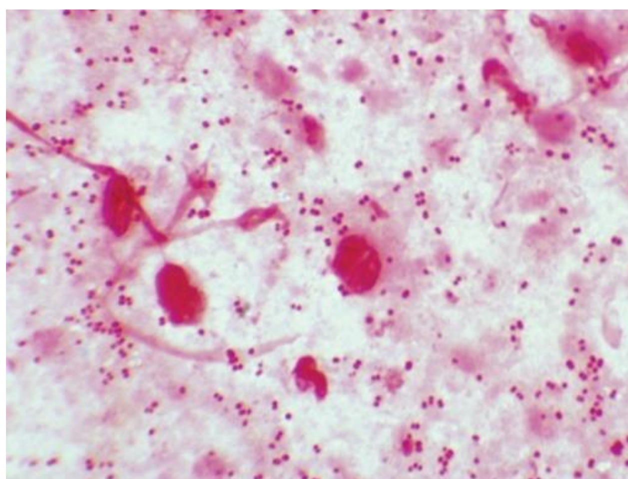


FIG. 27.7 Tinción de Gram de *Moraxella catarrhalis*.

Bibliografía

Azam M, Khan A. Updates on the pathogenicity states of Pseudomonas aeruginosa. *Drug Discov Today*. 2018: http://doi. org/10. 1016/drudis. 2018. 07.003.

Breidenstein E, de la Fuente-Nunez C, Hancock R. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol*. 2011;19:419–426.

Broides A, Dagan R, Greenberg D, et al. Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis:* epidemiology and clinical characteristics. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1641–1647.

Brooke J. *Stenotrophomonas maltophilia:* an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:2–41.

Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:939–951.

Hauser A. The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:654–665.

Ikonomidis A, Neou E, Gogou V, et al. Heteroresistance to meropenem in carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2009;47:4055–4059.

Jimenez PN, Koch G, Thompson JA, et al. The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76:46–65.

Karthikeyan RS, Priya JL, Leal Jr SM et al. *Host response and bacterial virulence factor expression in Pseudomonas aeruginosa and Streptococcus pneumoniae corneal ulcers. PLoS ONE*. 2013;8:e64867.

Kipnis E, Sawa T, Wiener-Kronish J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. *Med Mal Infect*. 2006;36:78–91.

Kruczek C, Qaisar U, Comer-Hamood JA, et al. Serum influences the expression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing genes and QS-controlled virulence genes during early and late stages of growth. *Microbiologyopen*. 2014;3:64–79.

Ledizet M, Murray TS, Puttagunta S, et al. The ability of virulence factor expression by Pseudomonas aeruginosa to predict clinical disease in hospitalized patients. *PLoS ONE*. 2012;7:e49578.

Looney WJ, Narita M, Muhlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:312–323.

McGregor K, Chang BJ, Mee BJ, et al. *Moraxella catarrhalis:* clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:219–234.

Peleg A, Seifert H, Paterson D. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:538–582.

Voor AF, Severin JA, Lesaffre EM, et al. A systematic review and meta-analyses show that carbapenems use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2626–2637.

Yates SP, Jorgensen R, Andersen GR, et al. Stealth and mimicry by deadly bacterial toxins. *Trends Biochem Sci*. 2006;31:123–133.

Estudio de un caso y preguntas

Un paciente de 63 años ha permanecido hospitalizado durante 21 días para el tratamiento de una leucemia de reciente diagnóstico. Tres días después de su ingreso en el hospital, el paciente presentó una infección urinaria por *Escherichia coli*. Se le trató durante 14 días con antibióticos de amplio espectro. En el día 21 de hospitalización, el paciente presentó fiebre y escalofríos. Durante las 24 horas siguientes, presentó hipotensión y aparecieron lesiones cutáneas ectímicas. A pesar del tratamiento intensivo con antibióticos, el paciente murió. Múltiples hemocultivos fueron positivos para *P. aeruginosa*.

1. ¿Qué factores hicieron que este paciente tuviese un mayor riesgo de contraer una infección por *P. aeruginosa*?
2. ¿Qué factores de virulencia de este microorganismo lo convierten en un patógeno especialmente grave? ¿Cuáles son los efectos biológicos de estos factores?
3. ¿Cuáles son los tres mecanismos responsables de la resistencia a antibióticos que se ve con *P. aeruginosa*?
4. ¿Qué enfermedades produce el complejo de *B. cepacia*?, ¿y *S. maltophilia, A. baumannii* y *M. catarrhalis*? ¿Qué antibióticos se pueden usar para tratar estas infecciones?

28: Campylobacter y Helicobacter

Una mujer de 26 años ingresó en el hospital con una historia de 48 horas de dolor cólico en el hemiabdomen inferior asociado a 20 deposiciones acuosas al día con moco y sangre. Estaba afebril y mostraba un dolor difuso a la palpación abdominal. No se aislaron patógenos en los coprocultivos de rutina, pero las muestras se inocularon en un medio selectivo para *Campylobacter* y se incubaron microaerofílicamente a 40 °C. El examen de las placas al cabo de 42 horas demostró la presencia de colonias mucoides, planas, no hemolíticas que más tarde fueron identificadas como *C. jejuni*. *Campylobacter y Helicobacter* son patógenos humanos importantes; sin embargo, su descubrimiento se remonta a hace apenas unos años.

1. ¿Qué propiedades de *Campylobacter* y *Helicobacter* fueron responsables de su tardío descubrimiento?
2. ¿Con qué dos alteraciones inmunitarias se asocia *Campylobacter*?
3. ¿Cómo sobrevive *H. pylori* en el estómago?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Campylobacter

Palabras clave

Bacilos curvos, gastroenteritis, síndrome de Guillain-Barré.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos curvos y delgados.
- Los factores que regulan la adhesión, la motilidad y la invasión de la mucosa intestinal están mal definidos.

Epidemiología

- Infección zoonótica; las aves de corral mal preparadas son un origen frecuente de las infecciones humanas.
- Las infecciones se adquieren tras la ingestión de comida contaminada, leche sin pasteurizar o agua contaminada.
- La transmisión de una persona a otra es rara.
- La dosis infecciosa es elevada a no ser que los ácidos gástricos se neutralicen o se encuentren ausentes.
- Distribución mundial con infecciones entéricas observadas a lo largo del año.

Enfermedades

- La enfermedad más frecuente es una enteritis aguda con diarrea, malestar, fiebre y dolor abdominal.
- Se cree que el síndrome de Guillain-Barré es una enfermedad autoinmune debida a la reactividad cruzada antigénica entre los oligosacáridos de la cápsula bacteriana y los glucoesfingolípidos de la superficie de los tejidos nerviosos.
- La mayoría de las infecciones son autolimitadas, pero pueden durar más de 1 semana.
- *C. fetus* se asocia con septicemia y diseminación a múltiples órganos.

Diagnóstico

- La detección de bacilos gramnegativos delgados en forma de S en las muestras de heces es poco sensible, pero específica.
- Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos complejas comerciales son sumamente sensibles y específicas para los patógenos entéricos y son particularmente útiles para la detección de infecciones por *C. jejuni* y *C. coli*.

- El cultivo requiere el uso de medios especiales incubados con valores bajos de oxígeno, aumentados de dióxido de carbono y (en las especies termófilas) temperaturas elevadas; necesita 2 o más días de incubación y es relativamente insensible, a menos que se usen medios frescos.
- La detección de antígenos de *Campylobacter* en las muestras de heces es moderadamente sensible y tiene una especificidad mayor que el cultivo.

Tratamiento, prevención y control

- En la gastroenteritis la infección es autolimitada y se trata con reposición de líquidos y de electrólitos.
- La gastroenteritis grave y la septicemia se tratan con eritromicina o azitromicina.
- La gastroenteritis se previene con la preparación correcta de la comida y con el consumo de leche pasteurizada; la prevención de la contaminación de los depósitos de agua controla también la infección.

Helicobacter pylori

Palabras clave

Gastritis, úlceras pépticas, cáncer gástrico, linfoma del tejido linfoide, ureasa.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos curvos.
- La producción de ureasa hasta niveles muy elevados es característica de los *Helicobacter* gástricos (p. ej., *H. pylori;* prueba diagnóstica importante para *H. pylori*) e infrecuente en los *Helicobacter* intestinales.
- Múltiples factores contribuyen a la colonización gástrica, la inflamación, la alteración de la producción de ácido gástrico y la destrucción tisular.

Epidemiología

- Las infecciones son frecuentes, especialmente en los individuos de clase socioeconómica baja o en los países en desarrollo.
- Los seres humanos son el principal reservorio.
- La transmisión de una persona a otra es importante (típicamente fecal-oral).
- Ubicuos y de distribución universal, no hay una incidencia estacional de la enfermedad.

Enfermedades

- *H. pylori* es una causa importante de gastritis aguda y crónica, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfoma tisular linfoide asociado a la mucosa.

Diagnóstico

- Microscopia: el examen histológico de las muestras de biopsia es sensible y específico.
- La prueba de la ureasa es relativamente sensible y está dotada de elevada especificidad; la prueba de actividad de ureasa en el aliento es una prueba incruenta.
- La prueba de antígeno de *H. pylori* es sensible y específica; se efectúa con muestras fecales.
- El cultivo requiere incubación en condiciones microaerófilas; el crecimiento es lento; relativamente insensible, salvo que se cultiven múltiples biopsias.
- La serología es útil para demostrar exposición a *H. pylori*.

Tratamiento, prevención y control

- Se han evaluado diferentes pautas para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*. El tratamiento combinado con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), un macrólido (p. ej., claritromicina) y un β-lactámico (p. ej., amoxicilina) durante 2 semanas ha conseguido un elevado número de éxitos.
- El tratamiento profiláctico de los individuos colonizados no ha demostrado ser útil, y potencialmente tiene efectos adversos, como el hecho de predisponer a los pacientes a adenocarcinomas de la región distal del esófago.
- No se dispone en la actualidad de vacunas humanas.

Existen dos familias relacionadas de bacterias gramnegativas con forma de espiral con relevancia clínica: **Campylobacteraceae,** que incluye *Campylobacter,* y **Helicobacteraceae,** que incluye *Helicobacter* (tabla 28.1). Los miembros de ambas familias comparten dos propiedades importantes que contribuyen a los problemas de la recuperación de estos microorganismos en el cultivo y su identificación por las pruebas bioquímicas tradicionales: 1) requerimientos de crecimiento microaerófilos (es decir, crecimiento restringido a la presencia de concentraciones de oxígeno bajas y altas de dióxido de carbono), y 2) incapacidad para fermentar u oxidar carbohidratos.

Tabla 28.1

Especies relevantes de *Campylobacter* y *Helicobacter*

Microorganismo	Origen histórico
Campylobacter	*kampylos,* curvado; *bacter,* bastón (bacilo curvado)
C. jejuni	*jejuni,* relativo al yeyuno
C. coli	*coli,* relativo al colon
C. fetus	*fetus,* se refiere a la observación inicial de que estas bacterias causan infecciones fetales
C. upsaliensis	*upsaliensis,* las cepas aisladas inicialmente se recuperaron a partir de las heces de perros en una clínica animal de Uppsala, Suecia
Helicobacter	*helix,* espiral; *bacter,* bastón (bacilo espiriforme)
H. pylori	*pylorus,* parte inferior del estómago
H. cinaedi	*cinaedi,* relativo a un homosexual (el microorganismo se aisló por primera vez a partir de hombres homosexuales aquejados de gastroenteritis)
H. fennelliae	*fennelliae,* recibe su nombre de C. Fennell, quien aisló el microorganismo por primera vez

Campylobacter

El género *Campylobacter* se compone de **bacilos gramnegativos** pequeños (0,2 a 0,5 μm de ancho y 0,5 a 5,0 μm de largo) y con **forma de coma** y móviles (fig. 28.1). En los cultivos viejos pueden tener aspecto cocoide más que de bacilo. En la actualidad se reconocen más de 50 especies y subespecies, la mayoría de las cuales se han asociado a enfermedad en el ser humano, pero solo cuatro especies son patógenos frecuentes para el ser humano (tabla 28.2).

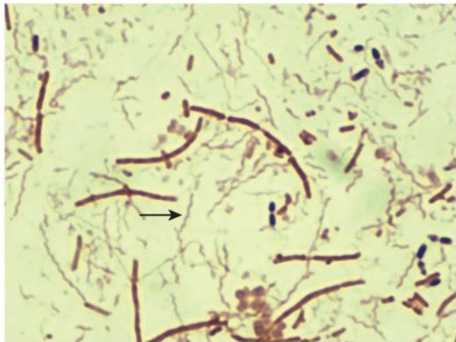


FIG. 28.1 Cultivo mixto de bacterias procedentes de una muestra fecal. *Campylobacter jejuni* es la bacteria gramnegativa curvada y delgada *(flecha)*.

Tabla 28.2

Especies habituales de *Campylobacter* asociadas a enfermedad en el ser humano

Especies	Huéspedes reservorio frecuentes	Enfermedad humana
Campylobacter jejuni	**Aves de granja,** ganado vacuno, ovejas	**Gastroenteritis,** infecciones extraintestinales, **síndrome de Guillain-Barré, artritis reactiva**
C. coli	**Cerdos,** aves de granja, ovejas, pájaros	**Gastroenteritis,** infecciones extraintestinales
C. fetus	**Ganado vacuno, ovejas**	**Infecciones vasculares** (p. ej., septicemia, tromboflebitis séptica, endocarditis), meningoencefalitis, gastroenteritis
C. upsaliensis	**Perros,** gatos	**Gastroenteritis,** infecciones extraintestinales, síndrome de Guillain-Barré

En **negrita** figuran los huéspedes y las enfermedades más frecuentes.

Las enfermedades producidas por *Campylobacter* son principalmente la gastroenteritis y la septicemia. *Campylobacter* es la causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en los países desarrollados y en vías de desarrollo; ***C. jejuni*** es responsable de la mayoría de las infecciones y ***C. coli*** se asocia con una minoría de casos de gastroenteritis por *Campylobacter* en Estados Unidos (se observa con más frecuencia en países en vías de desarrollo). Se desconoce la incidencia de la gastroenteritis causada por ***C. upsaliensis,*** ya que el microorganismo se inhibe con los antibióticos usados en la mayoría de los medios de aislamiento de otros miembros del género *Campylobacter;* no obstante, algunos autores han estimado que el 10% de las gastroenteritis por *Campylobacter* se deben a *C. upsaliensis.* Al contrario que otras especies de *Campylobacter,* ***C. fetus*** es el principal responsable de producir infecciones sistémicas como bacteriemia, tromboflebitis séptica, artritis, abortos sépticos y meningitis.

Fisiología y estructura

El reconocimiento del papel de *Campylobacter* en la enfermedad gastrointestinal ha sido tardío, ya que el microorganismo crece mejor en una atmósfera con concentraciones bajas de oxígeno (5-7%) y elevadas de dióxido de carbono (5-10%). Estas no son las condiciones típicas de incubación usadas para los cultivos bacterianos. Además, ***C. jejuni* crece mejor a 42 °C** que a 37 °C. Estas propiedades se utilizan para el aislamiento selectivo de *Campylobacter* patógenos en las muestras de heces. También se ha usado su **pequeño tamaño** (0,2 a 0,5 µm de diámetro) para recuperar las bacterias por filtración de las heces. Estos microorganismos pasan a través de filtros de 0,45 µm, mientras que otras bacterias quedan retenidas. Aunque esta propiedad se empleó para el descubrimiento inicial de *Campylobacter* (se filtraban las heces para buscar virus), la filtración de las muestras de heces es un procedimiento complicado, que no se realiza de forma habitual en los laboratorios clínicos. La estructura de la pared celular de los microorganismos *Campylobacter* consta de una cápsula de lipopolisacáridos externa. En lugar de los lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular con actividad de endotoxina observados en otras bacterias gramnegativas, expresan lipooligosacáridos. Los polisacáridos capsulares contribuyen a la virulencia de la bacteria y son la diana del desarrollo de las vacunas.

Patogenia e inmunidad

Aunque en *C. jejuni* se han detectado adhesinas, enzimas citotóxicas y enterotoxinas, su papel específico en la enfermedad sigue estando mal definido. Está claro que la probabilidad de enfermar está influida por la dosis infecciosa. Los microorganismos mueren cuando se exponen a los jugos gástricos, por lo que las situaciones que disminuyen o neutralizan la secreción de ácidos gástricos favorecen la enfermedad. El estado inmunológico del paciente afecta también a la gravedad del cuadro. Las personas de una población con tasas altas de endemicidad desarrollan concentraciones detectables de anticuerpos séricos y secretores específicos y padecen una enfermedad de menor gravedad. Como cabría esperar, los pacientes aquejados de hipogammaglobulinemia tienen una forma grave y prolongada de enfermedad por *C. jejuni.*

La enfermedad gastrointestinal por *C. jejuni* se caracteriza por la aparición de una **lesión histológica en la superficie mucosa del yeyuno** (como su propio nombre indica), íleon y colon. La superficie mucosa aparece ulcerada, edematosa y hemorrágica, con abscesos en las criptas de las glándulas epiteliales e infiltración de la lámina propia por neutrófilos, células mononucleares y eosinófilos. El proceso inflamatorio es compatible con la invasión del tejido intestinal por los microorganismos. Sin embargo, no se ha podido establecer el papel preciso de las toxinas citopáticas, las enterotoxinas y la actividad endotóxica que se han detectado en las cepas de *C. jejuni*. Por ejemplo, las cepas que carecen de actividad enterotóxica continúan conservando toda su capacidad de virulencia.

C. jejuni y *C. upsaliensis* se han asociado al **síndrome de Guillain-Barré,** una alteración autoinmune del sistema nervioso periférico que se caracteriza por un proceso de pérdida de fuerza simétrica a lo largo de un período de varios días, mientras que la recuperación necesita semanas o meses. Aunque se trata de una complicación infrecuente de la enfermedad por *Campylobacter* (alrededor de una de cada 1.000 infecciones diagnosticadas), este síndrome se ha asociado a algunos serotipos específicos (fundamentalmente el serotipo O:19 de *C. jejuni*). Se cree que la patogenia de esta enfermedad guarda relación con una **reactividad antigénica cruzada** entre los lipopolisacáridos de superficie de algunas cepas de *Campylobacter* y los gangliósidos de los nervios periféricos. Por tanto, los anticuerpos dirigidos contra las cepas específicas de *Campylobacter* pueden dañar los tejidos nerviosos del sistema nervioso periférico. Otra complicación tardía de las infecciones por *Campylobacter* que se relaciona con el sistema inmunitario es la **artritis reactiva,** caracterizada por la inflamación dolorosa de las articulaciones, que afecta a las manos, los tobillos y las rodillas y que puede mantenerse desde 1 semana hasta varios meses. La artritis reactiva no se relaciona con la gravedad de la enfermedad diarreica pero es más frecuente en los pacientes que poseen el fenotipo HLA-B27.

Mientras que *C. jejuni* y *C. coli* rara vez originan bacteriemia (1,5 casos por 1.000 infecciones intestinales), *C. fetus* tiene tendencia a diseminarse desde el aparato digestivo hasta el torrente sanguíneo o focos distantes. Los estudios *in vitro* proporcionan una explicación para este hecho: *C. fetus* es resistente al efecto bactericida del suero mediado por el complemento y por los anticuerpos, mientras que *C. jejuni* y la mayoría de las especies de *Campylobacter* mueren rápidamente. *C. fetus* está recubierto de una proteína termoestable de tipo capsular **(proteína S)** que evita la unión de C3b a las bacterias y el posterior efecto bactericida del suero mediado por el complemento. *C. fetus* pierde su virulencia cuando se elimina esta capa proteica. La bacteriemia es particularmente frecuente en los pacientes debilitados e inmunodeprimidos, como aquellos con hepatopatía, diabetes mellitus, alcoholismo crónico o neoplasias malignas.

Epidemiología

Las infecciones por *Campylobacter* son **zoonóticas,** en las que una gran variedad de animales actúan como reservorios (v. tabla 28.2). El ser humano adquiere la infección por *C. jejuni* y por *C. coli* tras consumir alimentos, leche o agua contaminada; las **aves de corral contaminadas** son las responsables de más de la mitad de las infecciones por *Campylobacter* en los países desarrollados. Los productos alimentarios que neutralizan los ácidos gástricos (p. ej., la leche) reducen de forma importante la dosis infecciosa. También puede darse la transmisión fecal-oral de la enfermedad por contacto de una persona a otra, pero **es raro que los manipuladores de alimentos la transmitan.** Las infecciones por *C. upsaliensis* se contraen fundamentalmente por contacto con los perros domésticos (portadores sanos o mascotas con diarrea).

Las infecciones por *Campylobacter* constituyen la enfermedad diarreica bacteriana más frecuente en Estados Unidos, con una incidencia anual estimada de 1,3 millones de casos, más de 13.000 hospitalizaciones y 119 fallecimientos, con un coste aproximado de 1.700 millones de dólares en asistencia sanitaria y pérdida de productividad. El número de infecciones por *Campylobacter* probablemente sea incluso mayor, porque muchos laboratorios no cultivan de forma rutinaria estos patógenos y *C. upsaliensis* no se aísla con las técnicas que se emplean habitualmente. Además, la creciente adopción del diagnóstico molecular para las enfermedades entéricas ha puesto de manifiesto la escasa sensibilidad del cultivo.

La enfermedad se produce esporádicamente a lo largo de todo el año, con un pico de mayor incidencia en los meses de verano. La incidencia máxima de esta enfermedad se produce en **lactantes y niños pequeños,** con un segundo pico de incidencia en adultos de 20 a 40 años. En los países en vías de desarrollo, la incidencia de la enfermedad es mayor y la enfermedad sintomática se presenta en los lactantes y niños pequeños, mientras que el estado de portador crónico asintomático se observa en los adultos.

Las infecciones por *C. fetus* son relativamente raras, y en Estados Unidos se describen menos de 250 casos anualmente. Al contrario que *C. jejuni, C. fetus* infecta principalmente a individuos inmunodeprimidos o a ancianos.

Enfermedades clínicas

Las **infecciones gastrointestinales** por *C. jejuni, C. coli* y *C. upsaliensis* cursan generalmente como una **enteritis aguda** con diarrea, fiebre y dolor abdominal intenso. Los pacientes afectados pueden tener 10 o más deposiciones al día durante el período de máxima actividad de la enfermedad, y las heces pueden ser sanguinolentas en el examen macroscópico. La enfermedad suele ser autolimitada, aunque los síntomas pueden prolongarse a lo largo de 1 semana o más. El espectro de manifestaciones clínicas engloba colitis aguda, **dolor abdominal parecido a una apendicitis aguda** e infecciones entéricas crónicas que se desarrollan sobre todo en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Se describen diversas infecciones extraintestinales, pero son relativamente infrecuentes. El **síndrome de Guillain-Barré** y la **artritis reactiva** son complicaciones bien conocidas de las infecciones por *Campylobacter* (caso clínico 28.1). *C. fetus* se distingue de otras especies de *Campylobacter* porque es la principal responsable de **infecciones intravasculares** (p. ej., septicemia, endocarditis, tromboflebitis séptica) y **extraintestinales** (p. ej., meningoencefalitis, abscesos).

Caso clínico 28.1 Enteritis y síndrome de Guillain-Barré por *Campylobacter jejuni*

Scully y cols. (*N Engl J Med* 341:1996-2003, 1999) describieron la historia clínica de una mujer de 74 años que desarrolló un síndrome de Guillain-Barré tras un episodio de enteritis por *C. jejuni.* Tras 1 semana con fiebre, diarrea acuosa, náuseas, dolor abdominal, debilidad y fatiga, la paciente presentó un habla muy farfulleante. Fue trasladada al hospital, donde se observó que no era capaz de hablar, aunque estaba orientada y podía escribir de forma coherente. Refería parestesias periorales, y se observó ptosis bilateral y debilidad facial y las pupilas estaban arreactivas. La exploración neurológica demostró una debilidad muscular bilateral en los brazos y el tórax. Durante el segundo día del ingreso la debilidad muscular se extendió a la parte superior de las piernas. Al tercer día el estado mental de la paciente seguía siendo normal, pero solo podía mover el dedo pulgar de forma mínima y era incapaz de levantar las piernas. La sensibilidad al tacto superficial era normal, pero los reflejos tendinosos profundos faltaban. Se recuperó *C. jejuni* del coprocultivo de la paciente recogido en el momento del ingreso y se estableció el diagnóstico clínico de síndrome de Guillain-Barré. A pesar del tratamiento médico intensivo, la paciente sufría deficiencias neurológicas importantes cuando fue dada de alta a los 3 meses para ingresar en un centro de rehabilitación. Este caso ilustra una de las importantes complicaciones de la enteritis por *Campylobacter.*

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

Los *Campylobacter* son finos y no resulta sencillo verlos cuando las muestras se tiñen con Gram. A pesar de la baja sensibilidad de la tinción de Gram, la observación del típico **microorganismo delgado en forma de S** en una muestra de heces (v. fig. 28.1) es útil para la confirmación de presunción de infección por *Campylobacter.*

Detección de antígenos

Se comercializan pruebas inmunológicas para la detección de *C. jejuni* y *C. coli.* Cuando se comparan con el cultivo, la sensibilidad de las pruebas es del 80-90% y la especificidad supera el 95%. Algunas cepas de *C. upsaliensis* también son reactivas con estas pruebas.

Pruebas basadas en ácidos nucleicos

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos complejas comercializadas para los patógenos entéricos están ganando aceptación, ya que pueden detectar un amplio abanico de patógenos bacterianos, virales y parasitarios con una sensibilidad superior a la del cultivo. Esto es particularmente cierto para las infecciones por *Campylobacter,* si bien estos análisis moleculares suelen restringirse a la detección de *C. jejuni* y *C. coli* y no para otras especies de *Campylobacter*.

Cultivo

C. jejuni, C. coli y *C. upsaliensis* no se reconocieron durante muchos años debido a que su aislamiento requiere cultivo en medios selectivos en una **atmósfera microaerófila** (es decir, oxígeno del 5 al 7%, dióxido de carbono del 5 al 10%), a una **temperatura de incubación elevada** (p. ej., 42 °C) en medios selectivos de agar para suprimir otras bacterias entéricas no patógenas. La atmósfera apropiada para el cultivo de *Campylobacter* se puede crear en un sistema generador de gas comercial desechable, que se añade a la cubeta de incubación con el medio de cultivo inoculado. Los medios selectivos deben contener sangre o carbón con el fin de eliminar los radicales tóxicos de oxígeno, y se añaden antibióticos para evitar el crecimiento de los microorganismos contaminantes. Por desgracia, los antibióticos que se utilizan en la mayoría de los medios de cultivo para *Campylobacter* pueden inhibir algunas especies (p. ej., *C. upsaliensis*). *Campylobacter* son microorganismos de **crecimiento lento** que generalmente necesitan un período de incubación de 48 horas o incluso más. *C. fetus* no es termófilo y es incapaz de desarrollarse a 42 °C; sin embargo, su aislamiento también necesita una atmósfera microaerófila.

Identificación

La identificación preliminar de las cepas se basa en el crecimiento en unas condiciones seleccionadas, en su morfología microscópica característica y en la prueba de oxidasa y catalasa positiva. Se puede utilizar la espectrometría de masas para la identificación definitiva de la especie.

Detección de anticuerpos

Las pruebas serológicas para las inmunoglobulinas (Ig) M y G son útiles en los estudios epidemiológicos, pero no se utilizan para el diagnóstico de un paciente determinado.

Tratamiento, prevención y control

La gastroenteritis por *Campylobacter* es típicamente una infección autolimitada que se trata mediante la reposición de los líquidos y de los electrólitos que se han perdido. El tratamiento antibiótico se debe usar en los pacientes con infecciones graves o con septicemia. *Campylobacter* es sensible a una amplia variedad de antibióticos, como los macrólidos (p. ej., eritromicina, azitromicina y claritromicina), las tetraciclinas, los aminoglucósidos, el cloranfenicol, las fluoroquinolonas, la clindamicina, la amoxicilina/ácido clavulánico y el imipenem. La mayoría de las cepas es resistente a las penicilinas, las cefalosporinas y las sulfamidas. La **eritromicina** o la **azitromicina** son los antibióticos de elección para el tratamiento de la enteritis, y las tetraciclinas o las quinolonas se administran como fármacos de segunda elección. La resistencia a las fluoroquinolonas ha aumentado, por lo que estos fármacos pueden ser menos eficaces. En los niños pequeños se ha utilizado amoxicilina/ácido clavulánico en lugar de las tetraciclinas, que están contraindicadas. Las infecciones sistémicas se tratan con aminoglucósidos, cloranfenicol o imipenem.

La exposición a *Campylobacter* entérico se previene con la preparación correcta de los alimentos (fundamentalmente de las aves de corral), evitando los productos lácteos sin pasteurizar y con la mejora de las medidas preventivas para evitar la contaminación de los depósitos de agua. Se han identificado casi 50 serotipos capsulares de *C. jejuni,* aunque la mayoría de las cepas asociadas a enfermedad se limitan a un número limitado de serotipos. Los estudios preliminares demuestran que son dianas atractivas para las vacunas y que podrían reducir la tasa de colonización en alimentos animales como gallinas y pavos.

Helicobacter

En 1983 se detectaron unos **bacilos gramnegativos espirales** que se parecían a *Campylobacter* en pacientes con gastritis de tipo B (inflamación crónica del antro gástrico [extremo pilórico]). Estos microorganismos se clasificaron al principio como *Campylobacter,* pero posteriormente se reclasificaron como un nuevo género, *Helicobacter*. Posteriormente, los *Helicobacter* fueron subdivididos en las especies que principalmente colonizan el estómago **(*Helicobacter* gástricos)** y las que colonizan los intestinos **(*Helicobacter* enterohepáticos).** La especie de *Helicobacter* más importante es ***H. pylori,*** un *Helicobacter* gástrico asociado a **gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico** y **linfomas de linfocitos B del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT)** (tabla 28.3). Los *Helicobacter* enterohepáticos más importantes asociados con **gastritis** y **bacteriemia** en seres humanos son ***H. cinaedi*** y ***H. fennelliae,*** que se han aislado en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., hombres homosexuales con infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana).

Tabla 28.3

Especies de *Helicobacter* asociadas a enfermedades humanas

Especies	Huéspedes reservorio frecuentes	Enfermedad humana
Helicobacter pylori	**Humanos,** primates, cerdos	**Gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico,** linfomas de células B del tejido linfoide asociado a la mucosa
H. cinaedi	**Humanos,** hámsteres	**Gastroenteritis,** septicemia, proctocolitis
H. fennelliae	**Humanos**	**Gastroenteritis,** septicemia, proctocolitis

En **negrita** figuran los huéspedes y las enfermedades más frecuentes.

Fisiología y estructura

Las especies de *Helicobacter* se clasifican según el análisis de la secuencia del ARNr 16S de sus genes, la composición de sus ácidos grasos celulares y la presencia de flagelos polares. Hasta ahora se han caracterizado más de 40 especies, pero esta taxonomía está cambiando muy rápidamente. Los *Helicobacter* tienen **forma espiral** o bacilar en los cultivos recientes (0,5-1,0 µm de ancho por 2-4 µm de largo) y, como los *Campylobacter*, pueden adoptar una morfología cocoide en los cultivos de mayor edad (fig. 28.2).

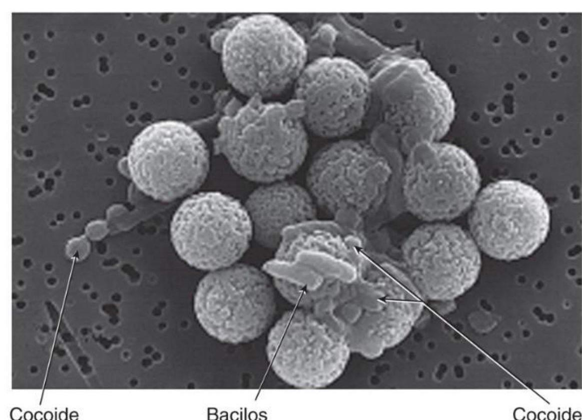


FIG. 28.2 Microfotografía electrónica de barrido de *H. pylori* en un cultivo de 7 días. Los bacilos y las formas cocoides *(flechas)* se encuentran unidas a las bolas paramagnéticas usadas para la separación inmunomagnética. (Por cortesía del Dr. L. Engstrand, Uppsala, Suecia.)

Todos los *Helicobacter* gástricos, incluido *H. pylori*, son muy **móviles** (movilidad en sacacorchos) y producen gran cantidad de **ureasa.** Se cree que estas propiedades son importantes para la supervivencia en los ácidos gástricos y el movimiento rápido a través de la capa de moco viscoso hacia un entorno de pH neutro. La mayoría de los *Helicobacter* son catalasa y oxidasa-positivos y no fermentan ni oxidan los carbohidratos, aunque pueden metabolizar los aminoácidos por vías de fermentación. En la membrana externa se encuentra el LPS, que consta de un lípido A, un oligosacárido central y una cadena lateral O. El lípido A de *H. pylori* muestra una baja actividad de endotoxina en comparación con otras bacterias gramnegativas y la cadena lateral O se parece a nivel antigénico a los antígenos del grupo sanguíneo de Lewis, que pueden proteger a las bacterias de la eliminación inmunitaria.

El crecimiento de *H. pylori* y de otros *Helicobacter* necesita un medio complejo complementado con sangre, suero, carbón, almidón o yema de huevo, condiciones microaerófilas (oxígeno bajo y dióxido de carbono aumentado) y un intervalo de temperatura de 30-37 °C. Como resulta relativamente difícil aislar *Helicobacter* en cultivo e identificarlas mediante pruebas bioquímicas, la mayoría de las enfermedades provocadas por *H. pylori* se confirman con técnicas distintas del cultivo.

Patogenia e inmunidad

H. pylori es una bacteria notable por su capacidad de colonizar de por vida el estómago de las personas no tratadas. La mayoría de las investigaciones sobre los factores de virulencia de *Helicobacter* se han centrado en *H. pylori*. Múltiples factores contribuyen a la colonización gástrica, la inflamación, la alteración de la producción de ácido gástrico y la destrucción tisular características de la enfermedad por *H. pylori*. La colonización inicial se facilita por: 1) el bloqueo de la producción de ácido gracias a la proteína inhibidora del ácido de la bacteria, y 2) la neutralización de los ácidos gástricos con el amoníaco generado mediante la actividad ureasa de la bacteria. Los *Helicobacter* con capacidad de movimiento activo pueden atravesar el moco gástrico y adherirse a las células epiteliales gástricas gracias a múltiples proteínas de adhesión a la superficie. Las proteínas de superficie se pueden unir también a proteínas del huésped y esto ayuda a las bacterias a evitar la detección inmunitaria. Las lesiones tisulares localizadas vienen mediadas por los productos generados por la ureasa, **mucinasa, fosfolipasas** y la actividad de la **citotoxina vacuolizante A,** una proteína que tras sufrir endocitosis por las células epiteliales, causa lesiones en las células mediante la formación de vacuolas. Otro factor de virulencia importante de *H. pylori* es el **gen asociado a la citotoxina *(cag*A),** que se localiza en un islote de patogenicidad que contiene unos 30 genes aproximadamente. Estos genes codifican una estructura (sistema de secreción de tipo VI), que actúa como una jeringa para inyectar la proteína CagA en las células epiteliales del huésped, donde interfiere con la estructura del citoesqueleto normal de las células epiteliales. Los genes *cag* fosforribosilantranilato isomerasa también inducen la **producción de interleucina 8 (IL-8),** que atrae a los neutrófilos. Se piensa que la liberación de proteasas y moléculas reactivas del oxígeno por los neutrófilos contribuye a la gastritis y las úlceras gástricas.

Epidemiología

Desde 1984, año en que se aisló por primera vez este microorganismo en cultivo, se ha recogido una gran cantidad de información acerca de la prevalencia de *H. pylori*. La tasa más alta de portadores se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde el 70-90% de la población está colonizada, la mayoría antes de los 10 años. A diferencia de esta situación, en países industrializados, como Estados Unidos, se ha observado que la prevalencia de colonización por *H. pylori* en individuos sanos es inferior al 40% y está disminuyendo gracias a la mejoría en la

higiene y al tratamiento activo de los individuos colonizados. Estos estudios también han demostrado que del 70 al 100% de los pacientes con gastritis, úlceras gástricas y úlceras duodenales está infectado por *H. pylori*. **El ser humano constituye el principal reservorio de *H. pylori*,** y se piensa que la colonización persiste durante toda la vida salvo que el huésped reciba un tratamiento específico. Posiblemente la transmisión se produzca por **vía fecal-oral.**

Se ha hecho una observación interesante sobre la colonización por *H. pylori*. Este microorganismo se asocia claramente a enfermedades como la gastritis, las úlceras gástricas, el adenocarcinoma gástrico y los linfomas gástricos MALT. Sería previsible que el tratamiento de los individuos colonizados o infectados llevase a la reducción de estas enfermedades. Sin embargo, la colonización por *H. pylori* parece conferir protección contra la enfermedad producida por el reflujo gastroesofágico y los adenocarcinomas de la región distal del esófago y del cardias gástrico. Por tanto, no parece conveniente eliminar *H. pylori* en los pacientes sin enfermedad sintomática. Ciertamente, queda mucho que decir de la compleja relación entre *H. pylori* y su huésped.

Enfermedades clínicas

La enfermedad asociada a los *Helicobacter* presenta una relación directa con la localización de la colonización. Por ejemplo, *H. pylori* se asocia a gastritis, mientras que las especies enterohepáticas originan gastroenteritis. La colonización por *H. pylori* determina de forma invariable datos histológicos de **gastritis** (es decir, infiltración por neutrófilos y células mononucleares en la mucosa gástrica). La fase aguda de la gastritis se caracteriza por una sensación de plenitud, náuseas, vómitos e hipoclorhidria (menor producción de ácido en el estómago). Esto puede evolucionar a una gastritis crónica, en la que la enfermedad se limita al antro gástrico (donde existen menos células parietales secretoras de ácido) en pacientes con una secreción de ácido normal o afecta a todo el estómago (pangastritis) cuando se suprime la secreción ácida. Un 10-15% de los pacientes con gastritis crónica desarrolla úlceras pépticas. Las úlceras se suelen localizar en focos con inflamación intensa, especialmente en la unión entre el cuerpo y el antro **(úlcera gástrica)** o la parte proximal del duodeno **(úlcera duodenal).** *H. pylori* también origina el 85% de las úlceras gástricas y el 95% de las úlceras duodenales. El reconocimiento de la implicación de *H. pylori* ha modificado de forma espectacular el tratamiento y pronóstico de la enfermedad ulcerosa péptica (caso clínico 28.2).

Caso clínico 28.2 El descubrimiento de *Helicobacter pylori*

En 1984, los médicos australianos Marshall y Warren publicaron un descubrimiento que modificó de forma absoluta el tratamiento de la gastritis y la enfermedad ulcerosa péptica y que fundó las bases para comprender la causa de los adenocarcinomas y linfomas MALT gásticos (*Lancet* 1: 1311-1315, 1984). En un análisis de las biopsias gástricas de 100 pacientes consecutivos sometidos a una gastroscopia, estos autores identificaron la presencia de unos bacilos curvos gramnegativos parecidos a *Campylobacter* en 58 casos. Las bacterias se encontraron en la mayoría de los pacientes con gastritis activas, úlceras gástricas y úlceras duodenales. Aunque se observaban microorganismos parecidos en las muestras de tejidos gástricos obtenidas 45 años antes, este trabajo llevó a retomar los estudios sobre el papel de este «nuevo» microorganismo en la enfermedad gástrica. A pesar del escepticismo con el que se acogió su publicación inicial, la importancia de su trabajo sobre este *Campylobacter* hizo que Marshall y Warren recibieran el Premio Nobel de Medicina en 2005.

La gastritis crónica acaba sustituyendo la mucosa gástrica normal por fibrosis con proliferación de un epitelio de tipo intestinal. Este proceso aumenta el riesgo de sufrir un **carcinoma gástrico** casi 100 veces. Este riesgo viene condicionado por la cepa de *H. pylori* y la respuesta del huésped (las cepas *cagA* positivas y una elevada producción de IL-1 se asocian a un riesgo mayor de cáncer). Las infecciones por *H. pylori* se asocian también a infiltración por tejido linfoide de la mucosa gástrica. En un número de pacientes muy pequeño se puede producir una población monoclonal de linfocitos B que evolucionan a un **linfoma MALT.**

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

H. pylori se detecta en el examen histológico de las biopsias gástricas. Aunque el microorganismo se puede visualizar en las muestras teñidas con hematoxilina-eosina o Gram, la tinción de plata de Warthin-Starry es el método de tinción más sensible. Cuando se obtiene una muestra de calidad adecuada y la analiza un histólogo experto, la sensibilidad y especificidad de la prueba se aproximan al 100% y se considera diagnóstica. Al tratarse de una prueba invasiva, se prefieren otras alternativas para el diagnóstico habitual. El examen microscópico de muestras de heces para la detección de *Helicobacter* no es fiable, ya que los microorganismos son difíciles de visualizar y puede haber *Helicobacter* no patógenos.

Detección de antígenos

Es posible estudiar en la muestra de biopsia si existe actividad de la ureasa bacteriana. La abundancia de ureasa producida por *H. pylori* permite la detección de su metabolito alcalino en menos de 2 horas. La sensibilidad de la prueba directa con muestras de biopsia oscila entre el 75 y el 95%; sin embargo, la especificidad se aproxima al 100%. Por tanto, una reacción positiva es un dato altamente sugestivo de infección activa. Igual que sucede con el estudio microscópico, la principal limitación de este método es la necesidad de tener una muestra de biopsia. La prueba no invasiva de la ureasa realizada en el aliento humano (prueba de la actividad ureásica en el aliento) tras el consumo de una solución de urea marcada con un isótopo muestra una sensibilidad y especificidad excelentes. Por desgracia, se trata de una prueba relativamente cara por el coste de los instrumentos para la detección.

Se han desarrollado una serie de inmunoanálisis monoclonales y policlonales para la identificación de antígenos de *H. pylori* excretados en las heces, cuya sensibilidad y especificidad superan el 95%. Estas pruebas son sencillas, baratas y se pueden aplicar en muestras de heces en lugar de biopsias. En la actualidad, estas pruebas están ampliamente recomendadas tanto para la detección de las infecciones por *H. pylori* como para la confirmación de la curación después del tratamiento antibiótico.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

En la actualidad, las pruebas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos para detectar *H. pylori* y otros *Helicobacter* enterohepáticos se limitan a los laboratorios de investigación y no se emplean en los laboratorios clínicos.

Cultivo

H. pylori se adhiere a la mucosa gástrica y no se recupera de las heces o la sangre. Es posible aislar la bacteria en cultivo si se inocula la muestra en un medio de cultivo enriquecido suplementado con sangre, hemina o carbono y se incuba en una atmósfera microaerófila durante hasta 2 semanas. Sin embargo, el diagnóstico de infección por *H. pylori* se suele realizar con métodos no invasivos (p. ej., inmunoanálisis) y el cultivo se reserva para las pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Identificación

La identificación de sospecha del microorganismo aislado se basa en sus características de crecimiento en condiciones selectivas, los hallazgos morfológicos microscópicos típicos y la detección de actividad oxidasa, ureasa y catalasa. Se puede utilizar la espectrometría de masas para la identificación definitiva de la especie.

Detección de anticuerpos

La serología es una importante herramienta para la detección selectiva en el diagnóstico de *H. pylori* mediante la utilización de las distintas pruebas comercializadas. Aunque los anticuerpos IgM desaparecen con rapidez, los anticuerpos de tipo IgA e IgG pueden persistir durante meses o años. Como los **títulos de anticuerpos persisten** durante muchos años, esta prueba no se puede emplear para discriminar entre infecciones actuales y antiguas. Además, los títulos de anticuerpos medidos no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, estos estudios resultan útiles para demostrar la exposición a las bacterias, bien con fines epidemiológicos o para la valoración inicial de un paciente sintomático.

Tratamiento, prevención y control

Se han valorado numerosos regímenes de antibióticos para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*. El uso de un antibiótico solo o combinado con bismuto resulta ineficaz. El máximo éxito en el tratamiento curativo de la gastritis o la úlcera péptica se ha conseguido mediante la combinación de un **inhibidor de la bomba de protones** (p. ej., omeprazol), un **macrólido** (p. ej., claritromicina) y un **β-lactámico** (p. ej., amoxicilina) que se deben administrar durante 7-10 días inicialmente. El fracaso del tratamiento se suele deber a la resistencia a la claritromicina. Se deberían realizar las pruebas de sensibilidad cuando el paciente no responde al tratamiento. Es posible emplear metronidazol en el tratamiento combinado, pero las resistencias son frecuentes.

La infección por *H. pylori* estimula una potente respuesta inflamatoria mediada por linfocitos TH1. El uso de antígenos de *H. pylori* en las vacunas experimentales para estimular los linfocitos TH1 agrava la inflamación. Por el contrario, el uso de antígenos combinados con adyuvantes mucosos que inducen la respuesta de linfocitos TH2 resulta protector en un modelo animal y permite erradicar las infecciones existentes. Todavía no se ha demostrado la eficacia de estas vacunas en humanos.

Bibliografía

Algood H, Cover T. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:597–613.

Burnham P, Hendrixson D. *Campylobacter jejuni*: collective components promoting a successful enteric lifestyle. *Nature Rev Microbiol*. 2018;16:551–565.

Farinha P, Gascoyne R. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology*. 2005;128:1579–1605.

Geissler A, Carrillo F, Swanson K, et al. Increasing Campylobacter Infections, Outbreaks and Antimicrobial Resistance in the United States. *2004-2012*. 2017;128:1579–1605.

Iovine N. Resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni*. *Virulence*. 2013;4:230–240.

Nachamkin I, Allos BM, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain-Barré syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:555–567.

O'Morain N, Dore M, O'Connor A, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection in 2018. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl. 1):e12519: https://doi.org/10.1111/hel.12519.

Pike B, Guerry P, Poly F. Global distribution of *Campylobacter jejuni* Penner serotypes: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:1–8.

Plummer P. LuxS and quorum-sensing in *Campylobacter*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:1–9.

Skrebinska S, Megraund F, Bessede E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl. 1):e12515: https://doi.org/10. 1111/hel.2515.

Solnick J. Clinical significance of *Helicobacter* species other than *Helicobacter pylori*. *Clin Infect Dis*. 2003;36:348–354.

Waskito L, Salama N, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl. 1):e12516: http://doi.org/10. 1111/hel.12516.

Estudio de un caso y preguntas

Una mujer y su hijo de 4 años acudieron al servicio de urgencias con antecedentes de 1 día de evolución de diarrea y espasmos abdominales. Ambos tenían febrícula, y se veía sangre macroscópicamente evidente en las muestras de heces del niño. Los síntomas habían aparecido 18 horas después de haber cenado una ensalada, pollo, maíz, pan y un pastel de manzana. Los hemocultivos fueron negativos, pero se aisló *C. jejuni* de los coprocultivos tanto de la madre como del niño.

1. ¿Qué alimento es el responsable con más probabilidad de estas infecciones? ¿Qué medidas se deberían establecer para prevenir estas infecciones?
2. Enumere tres especies de *Campylobacter* que se hayan asociado a gastroenteritis. Nombre la especie de *Campylobacter* que se asocia con mayor frecuencia a septicemia.
3. ¿Qué enfermedades se han asociado a *H. pylori*?, ¿y a *H. cinaedi* y *H. fennelliae*?
4. *H. pylori* posee un gran número de factores de virulencia. ¿Qué factores interfieren en la secreción ácida del estómago?, ¿y en la adherencia al epitelio gástrico?, ¿y en la alteración de la mucosidad gástrica?, ¿y en la interferencia en la destrucción fagocítica?

29: Otros bacilos gramnegativos

Los bacilos gramnegativos descritos en este capítulo constituyen un grupo misceláneo de bacterias importantes desde el punto de vista clínico.

1. ¿Por qué las especies de *Bartonella* se asocian a enfermedad en pacientes inmunodeprimidos y cómo se manifiestan estas infecciones?
2. ¿Cuál es el origen epidemiológico de las infecciones por *Bordetella pertussis*?
3. ¿Por qué el cultivo no es una prueba diagnóstica buena para *B. pertussis*?
4. ¿Cuál es el origen más frecuente de las infecciones por *Francisella* y *Brucella* en el ser humano?
5. ¿Qué enfermedad producen las especies de *Cardiobacterium*?
6. ¿Por qué no se había reconocido a *Legionella* antes del brote de 1976 en Filadelfia en la convención de la Legión Americana?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Bordetella pertussis

Palabras clave

Crecimiento lento, tos paroxística, toxina pertusoide, transmisión de persona a persona, vacunación.

Biología y virulencia

- Cocobacilos gramnegativos muy pequeños.
- No fermentadores, pero pueden oxidar aminoácidos como fuente de energía.
- Aerobios estrictos.
- Para su crecimiento *in vitro* se necesita una incubación prolongada en medios enriquecidos con carbón vegetal, almidón, sangre o albúmina.
- Se adhiere a las células eucariotas mediante pertactina, hemaglutinina filamentosa y fimbrias; la destrucción tisular localizada está mediada por la toxina dermonecrótica y la citotoxina traqueal; toxicidad sistémica provocada por la toxina pertusoide.

Epidemiología

- La tos ferina es una enfermedad humana sin un reservorio animal o ambiental conocido.
- Distribución mundial con una prevalencia elevada en poblaciones no vacunadas.
- Los niños menores de 1 año son los que presentan el riesgo de infección y de mortalidad más alto.
- En las poblaciones vacunadas, la enfermedad se observa en niños mayores y adultos jóvenes.
- Los individuos no vacunados son los que presentan el riesgo de enfermedad más alto.
- La enfermedad se transmite de persona a persona por aerosoles infectados.

Enfermedades

- La tos ferina se caracteriza por tres etapas: catarral, paroxística y convaleciente.
- La enfermedad más grave aparece en individuos no vacunados, y en particular en niños.

Diagnóstico

- La microscopia es poco sensible e inespecífica.
- El cultivo es específico pero poco sensible.
- Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son las pruebas más sensibles y específicas.
- Como prueba de confirmación puede usarse la detección de inmunoglobulina (Ig) G o IgA.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento con macrólidos (p. ej., azitromicina, claritromicina) es eficaz para la erradicación de los microorganismos y para disminuir la duración de la etapa infecciosa.
- La azitromicina se utiliza para la profilaxis.
- Las vacunas que contienen toxina pertusoide inactivada, hemaglutinina filamentosa y pertactina son eficaces.
- La vacuna pediátrica se administra en 5 dosis (a los 2, 4, 6 y 15 a 18 meses, y entre los 4 y 6 años); la vacuna del adulto se administra a los 11 a 12 años y entre los 19 y 65 años.

Brucella

Palabras clave

Cocobacilos pequeños, crecimiento lento, zoonosis, fiebre ondulante.

Biología y virulencia

- Cocobacilos gramnegativos muy pequeños (0,5 × 0,6 a 1,5 µm).
- Aerobio estricto; no fermenta los carbohidratos.
- Requiere medios de cultivo complejos y un período de incubación prolongado para su crecimiento *in vitro*.
- Patógeno intracelular resistente a la destrucción en suero y por los fagocitos.
- Colonias lisas asociadas a virulencia.

Epidemiología

- Los reservorios animales son cabras y ovejas *(B. melitensis);* ganado vacuno y bisonte americano *(B. abortus);* cerdos, renos y caribús *(B. suis)* y perros, zorros y coyotes *(B. canis).*
- Infecta tejidos animales ricos en eritritol (p. ej., mama, útero, placenta, epidídimo).
- Distribución mundial, y en particular en Latinoamérica, África, Cuenca Mediterránea, Oriente Medio y zona Oriental de Asia.
- La vacunación de los rebaños ha controlado la enfermedad en Estados Unidos.
- La mayoría de los casos declarados en Estados Unidos han ocurrido en California y Texas en viajeros procedentes de México.
- Los individuos con el riesgo más alto de enfermedad son las personas que consumen productos lácteos no pasteurizados, personas en contacto directo con animales infectados y personal de laboratorio.

Enfermedades

- Para las enfermedades, remítase al cuadro 29.1.

Diagnóstico

- La microscopia es poco sensible.
- El cultivo (sangre, médula ósea, tejido infectado en caso de infección localizada) es sensible y específico si se usa un período de incubación prolongado (mínimo de 3 días a 2 semanas).
- Se puede usar la serología para confirmar el diagnóstico clínico; aumento cuádruple en el título o un título aislado ≥1:160; los títulos altos pueden persistir durante meses o años.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento recomendado consiste en doxiciclina combinada con rifampicina durante un mínimo de 6 semanas en adultos y en mujeres no embarazadas; trimetoprima-sulfametoxazol en mujeres embarazadas y en niños menores de 8 años.
- La enfermedad en el ser humano se controla mediante la erradicación de la enfermedad en el reservorio animal a través de la vacunación y la monitorización serológica de los animales con indicios de la enfermedad, pasteurización de los productos lácteos y adopción de técnicas de seguridad adecuadas en los laboratorios clínicos que trabajen con este microorganismo.

Francisella tularensis

Palabras clave

Cocobacilos pequeños, crecimiento lento, medios enriquecidos con cisteína, zoonosis, ulceroglandular, oculoglandular, neumónico.

Biología y virulencia

- Cocobacilos gramnegativos muy pequeños (0,2 × 0,2 a 0,7 µm).
- Aerobio estricto; no fermenta carbohidratos.
- Cápsula antifagocítica.
- Patógeno intracelular resistente a la destrucción en suero y por fagocitos.

Epidemiología

- Los reservorios son mamíferos salvajes, animales domésticos, aves, peces y artrópodos chupadores de sangre (hematófagos); los animales que se asocian con más frecuencia a enfermedad humana son conejos, gatos, garrapatas duras y moscas mordedoras; los seres humanos son huéspedes accidentales.
- En Estados Unidos se diagnosticaron 239 casos en 2017, aunque la cifra real puede ser mucho mayor.
- La dosis infecciosa es pequeña cuando la exposición se produce por un artrópodo, a través de la piel o por inhalación; para que se produzca una infección por esta vía deben ingerirse grandes cantidades de microorganismos.

Enfermedades

- Los síntomas clínicos y el pronóstico están determinados por la vía de infección: ulceroglandular, oculoglandular, glandular, tifoidea, orofaríngea, gastrointestinal, neumónica (v. cuadro 29.1).

Diagnóstico

- La microscopia es poco sensible.
- El cultivo en medios enriquecidos con cisteína (p. ej., agar chocolate, agar de carbón tamponado y extracto de levadura [BCYE]) es sensible si se utiliza un período de incubación prolongado.
- La serología se puede usar para confirmar el diagnóstico clínico; aumento por cuatro en el título o título único ≥1:160; los títulos altos pueden persistir durante meses o años.

Tratamiento, prevención y control

- La gentamicina es el antibiótico de elección; las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino) y la doxiciclina poseen buena actividad; las penicilinas y algunas cefalosporinas son ineficaces.
- La enfermedad se previene evitando los reservorios y los vectores de la infección; la ropa y los guantes son protectores.
- Está disponible una vacuna viva atenuada, pero rara vez se utiliza para la enfermedad en el ser humano.

Legionella pneumophila

Palabras clave

Bacilos delgados que se tiñen poco, fiebre de los legionarios, fiebre de Pontiac, agua contaminada, agar BCYE (carbón tamponado y extracto de levadura).

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos delgados, pleomórficos, no fermentadores.
- Tinción escasa con los reactivos habituales.
- Exigente desde el punto de vista nutricional, requiere L-cisteína y caldos de cultivo enriquecidos con sales de hierro.
- Capaz de replicarse en macrófagos alveolares (y en amebas en la naturaleza).
- Impide la fusión de fagolisosomas.

Epidemiología

- Capaz de provocar infecciones esporádicas, epidémicas y nosocomiales.
- Se detecta sobre todo en agua, torres de refrigeración, condensadores y sistemas de suministro de agua (incluidos los sistemas hospitalarios).
- Se calcula que anualmente se producen en Estados Unidos hasta 18.000 casos de infección.
- Los pacientes con riesgo alto de enfermedad sintomática son aquellos con compromiso de la función pulmonar y los pacientes con disminución de la inmunidad celular (sobre todo los pacientes trasplantados).

Enfermedades

- Responsable de la enfermedad de los legionarios y de la fiebre de Pontiac.

Diagnóstico

- La microscopia es poco sensible.
- Las pruebas antigénicas son sensibles para el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, pero la sensibilidad es escasa para otros serogrupos y especies.
- El cultivo en agar de carbón tamponado y extracto de levadura es la prueba de elección.
- Debe demostrarse la seroconversión; puede tardar hasta 6 meses en desarrollarse; la serología positiva puede persistir durante meses.
- Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son tan sensibles y específicas como el cultivo.

Tratamiento, control y prevención

- Los macrólidos (p. ej., azitromicina, claritromicina) o las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino, levofloxacino) son el tratamiento de elección.
- Disminuir la exposición ambiental para reducir el riesgo de enfermedad.
- En el caso de fuentes ambientales asociadas a la enfermedad, tratar con hipercloración, sobrecalentamiento o ionización con cobre-plata.

En los capítulos precedentes no se han descrito unos pocos bacilos gramnegativos importantes desde el punto de vista médico que son el objeto de este capítulo (tabla 29.1).

Tabla 29.1

Grupo misceláneo de bacilos gramnegativos importantes

Microorganismo	Procedencia histórica
Bartonella	En honor a Barton, el primero en describir a *B. bacilliformis*
B. bacilliformis	*bacillus*, barra; *forma*, forma (forma de barra)
B. henselae	*hensel*, en honor a Hensel, que trabajó con este microorganismo
B. quintana	*quintana*, quinto (se refiere a la fiebre de 5 días)
Bordetella	En honor a Jules Bordet, el primero en aislar el microorganismo responsable de la tos ferina
B. pertussis	*per*, muy o grave; *tussis*, tos (una tos grave)
B. parapertussis	*para*, similar (similar a tos ferina)
B. bronchiseptica	*bronchus*, la tráquea; *septicus*, séptico (un bronquio infectado)
B. holmesii	En honor al microbiólogo Barry Holmes
Brucella	En honor a Sir David Bruce, el primero en reconocer al microorganismo como causa de «fiebre ondulante»
B. abortus	*abortus*, aborto o malparto (este microorganismo es responsable de los abortos de los animales infectados)
B. melitensis	*melitensis*, perteneciente a la Isla de Malta (Melita), donde Bruce identificó el primer brote
B. suis	*suis*, del cerdo (un patógeno porcino)
B. canis	*canis*, del perro (un patógeno canino)
Cardiobacterium hominis	*cardia*, corazón; *bakterion*, barra pequeña; *hominis*, del hombre (bacilo pequeño de los corazones de los hombres; se refiere a la predilección de esta bacteria a causar endocarditis en el ser humano)
Francisella	En honor al microbiólogo estadounidense Edward Francis, el primero en describir la tularemia
F. tularensis subsp. *tularensis* (tipo A)	*tularensis*, perteneciente al Condado de Tulare, California, donde se describió la enfermedad por primera vez
F. tularensis subsp. *holarctica* (tipo B)	*holos*, total; *arctos*, regiones norteñas (hace referencia a la distribución en regiones norteñas o del Ártico)
F. tularensis subsp. *mediaasiatica*	*media*, medio; *asiatica*, asiática (perteneciente a la región media de Asia)

F. tularensis subsp. *holarctica* (tipo B)	*holos*, total; *arctos*, regiones norteñas (hace referencia a la distribución en regiones norteñas o del Ártico)
F. tularensis subsp. *mediaasiatica*	*media*, medio; *asiatica*, asiática (perteneciente a la región media de Asia)
F. tularensis subsp. *novicida*	*novus*, nuevo; *cida*, cortar (un «exterminador nuevo»)
Legionella pneumophila	*Legionella*, el primer brote en reconocerse fue en una convención de la Legión Americana; *pneumôn*, pulmón; *phila*, amante; *pneumophila*, predilección por los pulmones
Streptobacillus moniliformis	*streptos*, retorcido o curvado; *bacillus*, barra; *monile*, collar; *forma*, forma (bacilo retorcido con forma de collar; hace referencia a la morfología pleomórfica de las bacterias)

Bartonella

Al igual que ha ocurrido con muchos grupos de bacterias estudiados durante los últimos años, el análisis del gen 16S del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) ha llevado a la reordenación del género *Bartonella*. En la actualidad, este género consta de 35 especies, de las que 3 se asocian con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano: ***B. bacilliformis*, *B. henselae*** y ***B. quintana*** (cuadro 29.1). Los miembros del género son cocobacilos o bacilos gramnegativos pequeños (0,2 a 0,6 × 0,5 a 1,0 µm) con requerimientos para su crecimiento exigentes; necesitan un período de incubación prolongado (2 a 6 semanas) para su recuperación inicial en el cultivo.

Cuadro 29.1 Resúmenes clínicos

Bartonella bacilliformis

Enfermedad de Carrión: esta enfermedad se caracteriza por bacteriemia hemolítica aguda (fiebre de Oroya), seguida de nódulos cutáneos crónicos rellenos de sangre (verruga peruana).

Bartonella quintana

Fiebre de las trincheras: la enfermedad se caracteriza por cefalea intensa, fiebre, debilidad y dolor en los huesos largos; la fiebre reaparece a intervalos de 5 días.
Bacteriemia crónica: malestar, mialgias, fatiga, pérdida de peso, cefaleas y fiebre recurrente en pacientes inmunodeprimidos.
Endocarditis subaguda: infección leve, aunque progresiva, del endocardio.
Angiomatosis bacilar: enfermedad proliferativa vascular en sujetos inmunodeprimidos con nódulos rellenos de sangre con afectación de la piel, los tejidos subcutáneos y los huesos.

Bartonella henselae

Angiomatosis bacilar: igual que la citada anteriormente, aunque afecta fundamentalmente a la piel, los ganglios linfáticos, o el hígado y el bazo.
Endocarditis subaguda: igual que la citada anteriormente.
Enfermedad por arañazo de gato: linfadenopatía regional crónica asociada a los arañazos de gato.

Bordetella pertussis

Tos ferina: después de un período de incubación de 7-10 días, la enfermedad se caracteriza por un estadio catarral (parecido a un catarro común), que progresa al estadio paroxístico (tos repetitiva seguida de gallo inspiratorio) y posteriormente a un estadio de convalecencia (disminuyen los paroxismos y aparecen complicaciones secundarias).
Bordetella parapertussis: produce una variante más leve de tos ferina.
Bordetella bronchiseptica: fundamentalmente una enfermedad respiratoria de los animales, pero puede causar bronconeumonía en el ser humano.
Bordetella holmesii: causa infrecuente de sepsis.

Brucella

Brucelosis: síntomas iniciales inespecíficos de malestar, escalofríos, sudoración, fatiga, mialgias, pérdida de peso, artralgias y fiebre; puede ser intermitente (fiebre ondulante); puede progresar a afectación sistémica (aparato digestivo, huesos o articulaciones, aparato respiratorio, otros órganos).
Brucella melitensis: enfermedad sistémica aguda y grave con complicaciones frecuentes.
Brucella abortus: enfermedad leve con complicaciones supurativas.
Brucella suis: enfermedad destructiva, crónica, supurativa.
Brucella canis: enfermedad leve con complicaciones supurativas.

Cardiobacterium hominis

Endocarditis subaguda: igual que la citada anteriormente.

Francisella tularensis

Tularemia ulceroglandular: pápula dolorosa que aparece en el foco de inoculación y que progresa a ulceración; adenopatía localizada.
Tularemia oculoglandular: después de la inoculación en el ojo (p. ej., al frotarse los ojos con un dedo contaminado), aparece una conjuntivitis dolorosa con adenopatía regional.
Tularemia neumónica: neumonitis con signos de sepsis que se desarrolla rápidamente después de la exposición a aerosoles contaminados; mortalidad alta a menos que se diagnostique y se trate con celeridad.

Legionella pneumophila

Fiebre de Pontiac: enfermedad febril autolimitada con escalofríos, mialgias, malestar y cefalea, pero sin datos de neumonía.
Enfermedad de los legionarios: neumonía grave con comienzo abrupto de fiebre, escalofríos, tos no productiva y cefalea que progresa a consolidación multilobular de los pulmones y fracaso multiorgánico.

Streptobacillus moniliformis

Fiebre por mordedura de rata: fiebre irregular, cefalea, escalofríos, mialgias y artralgias asociadas a la mordedura de un roedor; la faringitis y los vómitos se asocian a la exposición a las bacterias presentes en los alimentos o el agua.

Los miembros del género *Bartonella* se detectan en numerosos reservorios animales y están presentes de forma característica sin indicios de enfermedad. La diseminación de la mayoría de las especies de *Bartonella* desde los animales colonizados al ser humano se produce mediante contacto directo o a través de **insectos vectores** (p. ej., *B. bacilliformis:* **moscas de arena o flebotomos;** *B. quintana*: **piojos;** *B. henselae*: **pulgas**). La mayoría de las infecciones por *Bartonella* se caracterizan por **fiebres recurrentes, lesiones angioproliferativas** (quistes rellenos de sangre) o ambas.

B. bacilliformis, el miembro original del género, es responsable de la **enfermedad de Carrión,** una bacteriemia hemolítica aguda que consiste en fiebre y anemia graves **(fiebre de Oroya)** seguida de la aparición de nódulos vasoproliferativos crónicos **(verruga peruana).** La bartonelosis se restringe a las regiones montañosas de los Andes de Perú, Ecuador y Colombia, la zona endémica del vector, la mosca de la arena *(Phlebotomus)*. Después de la mordedura de una mosca de la arena infectada, las bacterias entran en la sangre, se multiplican y penetran en los eritrocitos y las células endoteliales. Este proceso aumenta la fragilidad de las células infectadas y facilita su eliminación por el sistema reticuloendotelial, lo que da lugar a una anemia aguda. También son frecuentes las mialgias, artralgias y cefaleas. Esta etapa de la enfermedad finaliza con el desarrollo de inmunidad humoral. En el estadio crónico de la enfermedad de Carrión aparecen nódulos cutáneos de 1 a 2 cm, a menudo ingurgitados de sangre («angioproliferativos») en el transcurso de 1 a 2 meses, que pueden persistir durante meses o años. La relación entre las lesiones cutáneas de la verruga peruana y la fiebre de Oroya se demostró en un estudiante peruano, llamado Carrión, que se infectó a sí mismo con aspirados de las lesiones cutáneas y falleció por la fiebre de Oroya. Este acto de inconsciencia científica le inmortalizó y demostró la elevada mortalidad asociada a esta enfermedad si no se trata, por lo que se recomienda tratar las infecciones por *B. bacilliformis* con cloranfenicol o ciprofloxacino.

B. quintana se describió inicialmente como el microorganismo que causaba la **fiebre de las trincheras** (también llamada **fiebre de los «cinco días»**), una enfermedad prevalente durante la Primera Guerra Mundial. La infección puede englobar desde un cuadro asintomático hasta una enfermedad grave y debilitante. De forma característica, los pacientes presentan cefaleas intensas, fiebre, astenia y dolor en los huesos largos (especialmente en la tibia). La fiebre puede recurrir a intervalos de 5 días, de ahí el nombre de esta entidad. Aunque la fiebre de las trincheras no provoca la muerte, la enfermedad puede ser muy grave. No se ha identificado ningún reservorio animal de esta enfermedad. De hecho, la enfermedad se propaga de persona a persona a través de la exposición al **piojo del cuerpo humano** mediante el contacto con heces contaminadas. *B. quintana* también se asocia a un espectro de enfermedades en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): **fiebres de repetición con bacteriemia** (caso clínico 29.1) y **angiomatosis bacilar.** La bacteriemia se caracteriza por la aparición insidiosa de malestar, dolores corporales, fatiga, pérdida de peso, cefaleas y fiebres de repetición. Este cuadro puede provocar una endocarditis o, con más frecuencia, vasculopatías proliferativas (angiomatosis bacilar; fig. 29.1) cutáneas, del tejido subcutáneo u óseas. Las lesiones vasculares aparecen como múltiples nódulos repletos de sangre (parecidos a una verruga peruana, como se ha descrito anteriormente). Al igual que sucede en la fiebre de las trincheras, parece que el vector de estas enfermedades es el piojo humano y la enfermedad se produce de forma casi exclusiva en personas sin techo, que tienen un nivel de higiene personal bajo. Los antibióticos que se utilizan con más frecuencia para el tratamiento de las infecciones por *B. quintana* son la eritromicina, la doxiciclina o la azitromicina por vía oral.

Caso clínico 29.1 Fiebre y bacteriemia causadas por *Bartonella*

Slater y cols. (*N Engl J Med* 3323:1587-1593, 1990) describieron la primera infección por *Bartonella henselae* en un paciente infectado por VIH. Un hombre de 31 años con infección evolucionada por VIH consultó por fiebre elevada, escalofríos, sudoración y adelgazamiento. Los hemocultivos fueron negativos tras 2 días de incubación. A pesar de la respuesta inicial a los antibióticos orales, la fiebre reapareció a las 2 semanas. El paciente tenía pancitopenia y aumento de las enzimas hepáticas. La tomografía computarizada solo reconoció una hepatomegalia. Todas las pruebas diagnósticas fueron negativas hasta que, tras más de 2 semanas de incubación, se produjo el crecimiento en los hemocultivos de unos bacilos gramnegativos. Los estudios posteriores identificaron este microorganismo recién descubierto como *B. henselae.* El paciente recibió eritromicina parenteral y, a pesar de las fiebres de repetición, los cultivos se negativizaron. Este paciente ilustra la sensibilidad de los pacientes con VIH a este microorganismo y el inicio insidioso con evolución prolongada de la enfermedad.



FIG. 29.1 Lesiones cutáneas de angiomatosis bacilar causada por ***Bartonella henselae.*** (De Cohen, J., Powderly, W.G., 2004. *Infectious Diseases,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

B. henselae es responsable también de la angiomatosis bacilar, pero afecta fundamentalmente a la piel, los ganglios linfáticos, el hígado **(peliosis hepática)** o el bazo **(peliosis esplénica).** No se conocen las razones de esta diferente afinidad por los tejidos. *B. henselae* puede producir una endocarditis subaguda, al igual que *B. quintana*. Los reservorios de *B. henselae* son los gatos y las pulgas de estos. Las bacterias son transportadas de forma asintomática en la orofaringe de los felinos y pueden ser causa de una bacteriemia transitoria, sobre todo en los gatos jóvenes o en los fetos. *B. henselae* es responsable de otra enfermedad adquirida tras la exposición a los gatos (p. ej., arañazos, mordeduras, contacto con heces contaminadas o pulgas), denominada **enfermedad por arañazo de gato.** Típicamente, la enfermedad por arañazo de gato es una infección benigna en los niños que se caracteriza por **adenopatías regionales crónicas** de los ganglios linfáticos que drenan el lugar de contacto. Aunque la mayoría de las infecciones son autolimitadas, puede producirse diseminación al hígado, el bazo, el ojo o el sistema nervioso central. Se pueden observar bacilos en los tejidos linfáticos; sin embargo, el cultivo casi siempre es negativo. El diagnóstico definitivo se basa en la presentación característica y en los indicios serológicos de una infección reciente. Los cultivos carecen de valor, ya que el número de microorganismos presente en los tejidos es reducido como consecuencia de la fuerte reacción inmunitaria celular en los sujetos inmunocompetentes. Por el contrario, *B. henselae* se puede aislar a partir de la sangre procedente de pacientes inmunodeprimidos con bacteriemia crónica cuando los cultivos se incuban durante al menos 4 semanas (fig. 29.2).

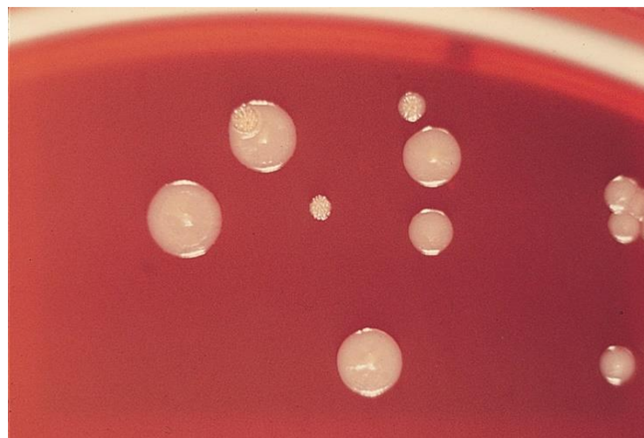


FIG. 29.2 *Bartonella henselae* creciendo en placas de agar sangre; obsérvense las dos morfologías de las colonias típicas. (De Cohen, J., Powderly, W.G., 2004. *Infectious Diseases,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

No se ha demostrado la eficacia del tratamiento de la enfermedad por arañazo de gato con antibióticos, si bien se recomienda administrar azitromicina en caso de tratar la enfermedad. La administración oral de eritromicina, doxiciclina o azitromicina constituye el tratamiento de otras infecciones por *B. henselae*. Las penicilinas resistentes a penicilasa, las cefalosporinas de primera generación y la clindamicina no parecen activas contra *Bartonella in vitro*. La incidencia de infecciones por *Bartonella* en pacientes infectados por VIH se ha reducido en los últimos años porque estos pacientes suelen recibir tratamiento con azitromicina o claritromicina para la prevención de infecciones por *Mycobacterium avium*.

Bordetella

Bordetella es un **cocobacilo gramnegativo aerobio estricto, sumamente pequeño** (0,2 a 0,5 × 1 µm). En la actualidad se reconocen 14 especies, y cuatro de ellas son responsables de la enfermedad en el ser humano (v. cuadro 29.1): ***B. pertussis,*** el microorganismo responsable de la tos ferina o tos paroxística; ***B. parapertussis,*** responsable de una variante más leve de tos ferina; ***B. bronchiseptica,*** responsable de neumopatías en perros, cerdos, animales de laboratorio y ocasionalmente en el ser humano; y ***B. holmesii,*** una causa inusual de enfermedad. Las especies de *Bordetella* se distinguen en función de sus características de crecimiento, su reactividad bioquímica y sus propiedades antigénicas. A pesar de las diferencias fenotípicas, los estudios genéticos han demostrado que las cuatro especies patógenas para el hombre son especies idénticas o íntimamente relacionadas, que se diferencian solamente en la expresión de los genes de virulencia.

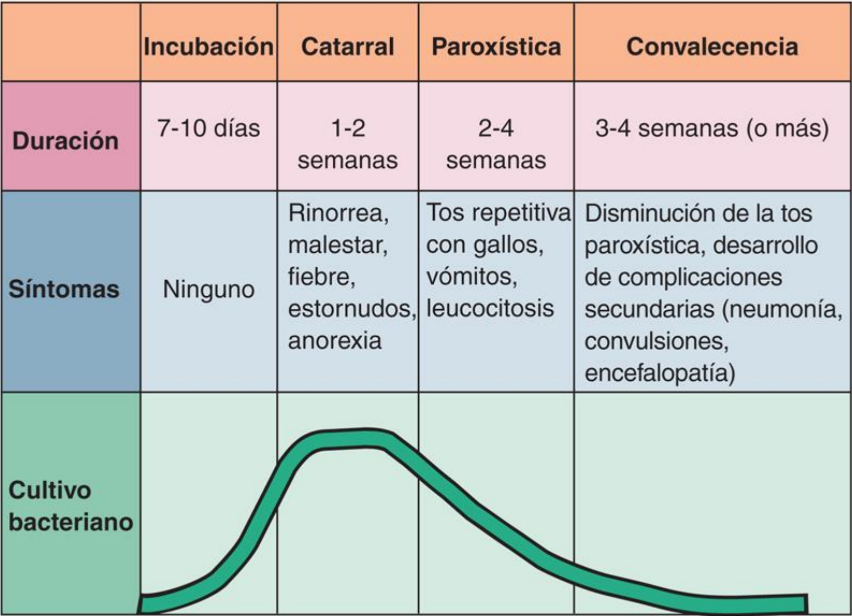
La infección por *B. pertussis* y el desarrollo de tos paroxística exige la exposición al microorganismo, el acoplamiento de las bacterias a las células epiteliales ciliadas del sistema respiratorio, la proliferación de las bacterias y la producción de una lesión tisular localizada con toxicidad sistémica. La unión de los microorganismos a las células epiteliales ciliadas está mediada por adhesinas proteicas: **pertactina, hemaglutinina filamentosa** y **fimbrias.** Tanto en *B. parapertussis* como en *B. bronchiseptica* se detectan proteínas similares. La afectación tisular localizada está mediada por la **toxina dermonecrótica** (produce isquemia localizada en el modelo de ratón) y la **citotoxina traqueal** (inhibe el movimiento de los cilios, alterando los mecanismos normales de limpieza en el árbol respiratorio, provocando la aparición de la tos paroxística característica de la tos ferina). La toxicidad sistémica se debe principalmente a la **toxina pertusoide.** Esta toxina inactiva la proteína que controla la actividad de la adenilato ciclasa, provocando un aumento en los valores de monofosfato de adenosina cíclico y el incremento consiguiente en las secreciones respiratorias y la producción de moco, que caracterizan al estadio paroxístico de la tos ferina.

La **tos ferina** es una **enfermedad del ser humano** sin otros reservorios animales o ambientales conocidos. Aunque la incidencia de tos ferina y su morbimortalidad asociada se redujo considerablemente tras la introducción de las vacunas en 1949, la enfermedad sigue siendo endémica a nivel mundial y se calcula que se produjeron 24 millones de infecciones y 160.000 muertes en 2014 en todo el mundo a causa de la enfermedad, principalmente en niños no vacunados. La incidencia de enfermedad declarada en Estados Unidos fue de 18.975 casos en 2017, lo que supone una disminución del 42% desde 2014. Históricamente, la tos ferina se consideraba una enfermedad pediátrica, pero actualmente un porcentaje importante de infecciones se diagnostica en **adolescentes y adultos** (caso clínico 29.2). La identificación de variantes más leves de la enfermedad en niños mayores y adultos, y los avances en las pruebas diagnósticas, han contribuido al aumento de casos declarados.

Caso clínico 29.2 Brote de tos ferina en profesionales sanitarios

Pascual y cols. (*Infect Control Hosp Epidemiol* 27:546- 552, 2006) publicaron un brote de tos ferina entre profesionales hospitalarios. El caso original, una enfermera de anestesia, acudió con un cuadro de aparición brusca de paroxismos de tos seguidos de vómitos y episodios de apnea que le provocaron la pérdida de consciencia. Se examinó al personal del servicio quirúrgico y a los pacientes y familiares expuestos con cultivos, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa y serología obtenida de los pacientes con síntomas respiratorios. Doce (23%) profesionales sanitarios y 0 de 146 pacientes tenían tos ferina clínica. La ausencia de enfermedad en los pacientes se atribuyó al uso de mascarillas, a la aplicación de protocolos tusígenos y a la limitación del contacto cara a cara. Este brote recalca la susceptibilidad de los adultos a la infección y la naturaleza sumamente contagiosa de *Bordetella pertussis*.

La infección se inicia cuando se inhalan aerosoles infecciosos y las bacterias se adhieren y proliferan sobre las células epiteliales ciliadas. Tras un período de incubación de 7-10 días, el cuadro clínico clásico de la tos ferina progresa en tres estadios (fig. 29.3). El primer estadio, la **fase catarral,** se parece a un resfriado común, con rinorrea serosa, estornudos, malestar, anorexia y febrícula. Durante este estadio se produce un pico en el número de bacterias, y como aún no se ha diagnosticado la causa de la enfermedad, los pacientes en fase catarral suponen el riesgo más elevado para sus contactos. Al cabo de 1-2 semanas empieza la **fase paroxística.** Durante este tiempo, las células epiteliales ciliadas son forzadas al exterior del árbol respiratorio y comienza a alterarse la eliminación de moco. Esta etapa se caracteriza por **accesos de tos paroxísticos** (es decir, una serie de accesos de tos repetitivos seguidos de un «gallo» inspiratorio). Es frecuente la producción de moco en el árbol respiratorio que será responsable en parte de la restricción de las vías respiratorias. Los paroxismos finalizan a menudo con vómitos y agotamiento. Durante esta fase también es notoria una linfocitosis intensa. Los pacientes afectados pueden experimentar hasta 40-50 paroxismos diarios durante la fase más florida de la enfermedad. Al cabo de 2-4 semanas, el cuadro entra en una **fase de convalecencia;** en este momento disminuye el número y la gravedad de los paroxismos, pero pueden aparecer complicaciones secundarias. Ahora sabemos que esta presentación clásica de la tos ferina puede que no aparezca en pacientes con inmunidad parcial o en los adultos. Dichos pacientes pueden tener una historia de tos persistente crónica, sin «gallos» ni vómitos. Como la presentación no es distintiva, deben realizarse las pruebas diagnósticas apropiadas para *Bordetella* y otras bacterias (p. ej., *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila*) y otros patógenos virales.



	Incubación	Catarral	Paroxística	Convalecencia
Duración	7-10 días	1-2 semanas	2-4 semanas	3-4 semanas (o más)
Síntomas	Ninguno	Rinorrea, malestar, fiebre, estornudos, anorexia	Tos repetitiva con gallos, vómitos, leucocitosis	Disminución de la tos paroxística, desarrollo de complicaciones secundarias (neumonía, convulsiones, encefalopatía)
Cultivo bacteriano				

FIG. 29.3 Presentación clínica de la enfermedad por *Bordetella pertussis*.

En los últimos años ha cambiado el diagnóstico de laboratorio para las infecciones por *B. pertussis*. Las bacterias son extremadamente sensibles a la sequedad y no sobreviven a menos que la recogida y el transporte de la muestra al laboratorio se realice con cuidado. Los requerimientos nutricionales de las especies de *Bordetella* son simples, pero algunas son sumamente **sensibles a sustancias y metabolitos tóxicos** presentes en los medios de laboratorio más habituales. Estas especies (en particular *B. pertussis*) necesitan medios de cultivo enriquecidos con carbón vegetal, almidón, sangre o albúmina para que absorban estas sustancias tóxicas. Las especies más exigentes también crecen lentamente en cultivo, y todas requieren medios preparados en fresco. Incluso en condiciones ideales, resulta difícil recuperar *B. pertussis* en el cultivo. Por dichos motivos, se han diseñado diferentes pruebas de amplificación de ácidos nucleicos dirigidas contra *B. pertussis* o análisis múltiples para varios patógenos respiratorios y son la prueba diagnóstica de elección. Las características de rendimiento de dichos análisis (p. ej., sensibilidad, especificidad) son mejores que las del microscopio y el cultivo. Resulta difícil interpretar los resultados de las pruebas serológicas, ya que las técnicas de microscopia y cultivo son estándares relativamente poco sensibles para evaluar dichas pruebas. Se han desarrollado pruebas de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas con el fin de detectar anticuerpos contra la toxina pertusoide, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias.

El tratamiento de la tos ferina es fundamentalmente sintomático, con supervisión enfermera durante las etapas paroxística y de convalecencia. Los antibióticos pueden disminuir la evolución clínica y reducir la infectividad, sobre todo durante las fases iniciales de la enfermedad, pero la convalecencia depende sobre todo de la rapidez y el grado con el que se regenera la capa de células epiteliales ciliadas. Los **macrólidos** (es decir, eritromicina, azitromicina, claritromicina) erradican con eficacia los microorganismos; sin embargo, este efecto es de un valor limitado porque la enfermedad no suele detectarse durante el pico de contagiosidad. En general, la azitromicina y la claritromicina son los macrólidos de elección y los que mejor se toleran. En los pacientes que no pueden tolerar los macrólidos se puede administrar trimetoprima-sulfametoxazol o fluoroquinolonas. La profilaxis antimicrobiana postexposición con azitromicina se usa en las personas con mayor riesgo de enfermedad grave si el tratamiento se administra en los 21 días posteriores a la exposición a un paciente sintomático.

Actualmente están aprobadas en Estados Unidos dos **vacunas acelulares** (una para los niños, otra para los adultos) que se administran junto con las vacunas para el tétanos y la difteria. Ambas contienen toxina pertusoide inactivada, hemaglutinina filamentosa y pertactina. La vacuna pediátrica se administra a los 2, 4, 6 y 15 a 18 meses, y la quinta dosis entre los 4 y los 6 años. La recomendación actual para la vacuna del adulto es administrarla entre los 11 y los 12 años, y de nuevo entre los 19 y los 65 años. Como la tos ferina es sumamente contagiosa en la población susceptible, y dado que las infecciones no diagnosticadas en los familiares de un paciente sintomático pueden mantener la enfermedad en una comunidad, se ha usado la azitromicina como profilaxis en circunstancias concretas.

Otras especies de *Bordetella*

B. parapertussis es responsable del 10-20% de los casos de tos ferina leve que aparece anualmente en Estados Unidos. *B. bronchiseptica* provoca cuadros respiratorios en animales, pero se ha asociado a colonización del aparato respiratorio y enfermedad broncopulmonar en seres humanos. Los investigadores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta, Georgia, mencionaron que *B. holmesii* se asocia fundamentalmente a septicemia.

Brucella

Los estudios moleculares del género *Brucella* demuestran una relación estrecha entre las cepas y concuerdan con una sola especie; sin embargo, el género se subdivide en 10 especies, siendo 4 de ellas las que más se asocian a enfermedad en el ser humano: ***B. abortus, B. melitensis, B. suis*** y ***B. canis*** (v. cuadro 29.1). Las enfermedades causadas por los miembros de este género se caracterizan por una serie de nombres en honor de los primeros microbiólogos que aislaron y describieron los microorganismos (p. ej., Sir David Bruce **[brucelosis],** Bernhard Bang **[enfermedad de Bang]**), de su presentación clínica **(fiebre ondulante),** y de los focos de brotes reconocidos (p. ej., fiebre de Malta, fiebre remitente Mediterránea, fiebre de Gibraltar, fiebre de Constantinopla, fiebre de Creta). El término usado con más frecuencia es *brucelosis.*

Las brucelas son cocobacilos gramnegativos pequeños (0,5 × 0,6 a 1,5 µm), inmóviles y no encapsulados. El microorganismo crece lentamente en cultivo (tarda una semana o más) y por lo general necesita medios de crecimiento complejos; es aerobio estricto, y algunas cepas requieren dióxido de carbono para crecer; no fermenta los carbohidratos.

Las colonias pueden adoptar formas lisas (translúcidas, homogéneas) y rugosas (opacas, granulares o pegajosas) en función del antígeno O del lipopolisacárido (LPS) de la pared celular. El antisuero para una forma (p. ej., lisa) no presenta reacción cruzada con la otra (p. ej., rugosa).

Brucella no produce una exotoxina detectable y la endotoxina es menos tóxica que la producida por otros bacilos gramnegativos. La reversión de las cepas lisas a la morfología rugosa se asocia a una notable disminución de la virulencia, de manera que la cadena O del LPS liso constituye un marcador importante de la virulencia. *Brucella* también es un **parásito intracelular** del **sistema reticuloendotelial.** Tras la exposición inicial, los microorganismos son fagocitados por los macrófagos y los monocitos, donde las bacterias sobreviven y se replican. Las bacterias fagocitadas son transportadas al bazo, al hígado, a la médula ósea, a los ganglios linfáticos y a los riñones. Las bacterias secretan proteínas que inducen la formación de granulomas en estos órganos, y en los pacientes con enfermedad avanzada aparecen cambios destructivos en estos y en otros tejidos.

Las infecciones por *Brucella* tienen una **distribución mundial,** y la enfermedad endémica es más frecuente en países que carecen de programas de vacunación de animales domésticos, como Latinoamérica, África, la Cuenca Mediterránea, Oriente Medio y la zona Occidental de Asia. Cada año se documentan en todo el mundo más de 500.000 casos. Por el contrario, la incidencia de la enfermedad en Estados Unidos es mucho menor (140 infecciones documentadas en 2017). Las cifras más altas de casos estadounidenses se declaran en **California** y **Texas,** y la mayoría de estas infecciones se producen en residentes procedentes de México o en visitantes de

dicho país. El personal de laboratorio también está expuesto a un riesgo importante de infección a través del contacto directo o la inhalación del microorganismo. La enfermedad en el ganado vacuno, los cerdos, las ovejas y las cabras en Estados Unidos se ha erradicado de manera eficaz mediante la destrucción de los animales infectados y la vacunación de los animales sanos.

El ser humano puede adquirir la brucelosis mediante contacto directo (p. ej., exposición en el laboratorio), ingestión (p. ej., consumo de productos alimentarios contaminados) o inhalación del microorganismo. Una preocupación especial es el uso potencial de *Brucella* como arma biológica, donde la exposición probablemente se debería a inhalación.

Brucella provoca una enfermedad leve o asintomática en el huésped natural: *B. abortus* infecta al ganado vacuno y al bisonte americano; *B. melitensis,* a las cabras y las ovejas; *B. suis,* al ganado porcino, renos y caribús; y *B. canis,* a perros, zorros y coyotes. El microorganismo muestra predilección por la infección de órganos ricos en **eritritol,** un azúcar metabolizado por numerosas cepas de *Brucella* en lugar de la glucosa. Los tejidos animales (pero no los humanos), como mamas, útero, placenta y epidídimo, son ricos en eritritol. De este modo, los microorganismos se localizan en dichos tejidos en los reservorios no humanos y pueden causar esterilidad, abortos o estados de portador asintomático de por vida. Las brucelas se eliminan en cifras elevadas en la leche, la orina y productos del alumbramiento. La mayoría de los casos en seres humanos en Estados Unidos se deben a ***B. melitensis*** debido principalmente al consumo de leche contaminada no pasteurizada y otros **productos lácteos.**

Enfermedades clínicas

El espectro patológico de la **brucelosis** (cuadro 29.1) depende del microorganismo infectante. *B. abortus* y *B. canis* suelen producir un cuadro leve, con complicaciones supurativas inusuales. Por el contrario, *B. suis* provoca la formación de lesiones destructivas y su evolución es prolongada. *B. melitensis* también provoca una enfermedad grave con una incidencia elevada de complicaciones serias, ya que los microorganismos pueden multiplicarse hasta alcanzar concentraciones altas en las células fagocíticas.

Aproximadamente la mitad de los pacientes infectados con *Brucella* desarrolla una enfermedad aguda, y los síntomas aparecen de forma característica entre 1 y 3 semanas después de la exposición. Los síntomas iniciales son inespecíficos y consisten en malestar, escalofríos, sudores, fatiga, debilidad, mialgias, pérdida de peso, artralgias y tos no productiva. Casi todos los pacientes presentan fiebre, que puede ser intermitente en los pacientes no tratados, y de ahí el nombre de **fiebre ondulante** (caso clínico 29.3). Aquellos con enfermedad avanzada pueden manifestar síntomas gastrointestinales, lesiones osteolíticas o derrames articulares, síntomas respiratorios y, con menos frecuencia, manifestaciones cutáneas, neurológicas o cardiovasculares. Los pacientes tratados inadecuadamente pueden desarrollar infecciones crónicas, con síntomas que aparecen entre 3 y 6 meses después de haber suspendido el tratamiento. Las recaídas se asocian a un foco persistente de infecciones (p. ej., en hueso, bazo, hígado) y no con el desarrollo de resistencia antibiótica.

Caso clínico 29.3 Brucelosis

Lee y Fung (*Hong Kong Med J* 11:403-406, 2005) describieron el caso de una mujer de 34 años que desarrolló brucelosis por *Brucella melitensis*. La mujer acudió con cefaleas recurrentes, fiebre y malestar después de haber manipulado la placenta de una cabra en China. Los hemocultivos fueron positivos para *B. melitensis* después de una incubación prolongada. Recibió tratamiento durante 6 semanas con doxiciclina y rifampicina con una respuesta satisfactoria. El caso era la descripción clásica de la exposición a tejidos contaminados ricos en eritritol, con un cuadro de fiebre y cefaleas recurrentes, y respuesta a una combinación de doxiciclina y rifampicina.

Para el diagnóstico de laboratorio de brucelosis deben recogerse varias muestras de sangre para cultivo y pruebas serológicas. También pueden ser útiles los cultivos de médula ósea y los cultivos de tejidos infectados. Para garantizar la seguridad durante la manipulación de la muestra ante una sospecha de brucelosis, debe notificarse de antemano al laboratorio. *Brucella* se tiñe rápidamente mediante técnicas convencionales, pero su localización intracelular y su tamaño pequeño dificultan su detección en las muestras clínicas. Los microorganismos crecen lentamente en el cultivo, y necesitan agar sangre enriquecido y períodos de incubación largos (3 días o más). Los **hemocultivos deben incubarse durante 2 semanas** antes de que se consideren negativos. La identificación preliminar de *Brucella* se basa en la morfología microscópica y de las colonias de las cepas aisladas, en la positividad de las reacciones de oxidasa y ureasa, y en la reactividad con anticuerpos específicos. También se puede lograr la identificación a nivel de género mediante la secuenciación del gen del ARNr 16S. La brucelosis subclínica y muchos casos de enfermedades agudas y crónicas se identifican mediante una respuesta de anticuerpo específica en el paciente infectado. Los anticuerpos se detectan en la práctica totalidad de los pacientes y pueden persistir durante muchos meses o incluso años; de este modo, se necesita un incremento significativo en el título de anticuerpos para alcanzar la evidencia serológica definitiva de enfermedad. Se puede establecer un **diagnóstico de presunción** si se observa un aumento por cuatro en el título de anticuerpos o si un solo título es de 1:160 o mayor.

En general, las tetraciclinas son activas contra la mayoría de las cepas de *Brucella,* y la **doxiciclina** es el fármaco de elección; sin embargo, como es un fármaco bacteriostático, son frecuentes las recaídas tras una respuesta inicial satisfactoria. La Organización Mundial de la Salud recomienda actualmente la combinación de **doxiciclina con rifampicina.** Las tetraciclinas son tóxicas para los niños pequeños y los fetos, de modo que debería

sustituirse la doxiciclina por trimetoprima-sulfametoxazol en las mujeres embarazadas y en los niños menores de 8 años. El tratamiento debería mantenerse durante 6 semanas o más para tener éxito. Las fluoroquinolonas, los macrólidos, las penicilinas y las cefalosporinas son ineficaces o su actividad es impredecible. La recaída de la enfermedad se debe a un tratamiento inadecuado y no al desarrollo de resistencia antibiótica.

El control de la brucelosis en el ser humano se logra controlando la enfermedad en el ganado, tal y como se ha demostrado en Estados Unidos. Para ello se requiere una identificación sistemática (mediante pruebas serológicas), la eliminación de los rebaños infectados y la **vacunación animal** (actualmente con la cepa rugosa de *B. abortus* cepa RB51). Otras formas de prevenir la brucelosis son evitar el consumo de productos lácteos no pasteurizados, cumplir los protocolos de seguridad apropiados en el laboratorio clínico y que el personal de los mataderos lleve puesta la vestimenta de protección apropiada. Se han usado con éxito vacunas vivas atenuadas de *B. abortus* y *B. melitensis* para prevenir la infección en rebaños de animales. No se han desarrollado vacunas contra *B. suis* o *B. canis*, y las vacunas existentes no se pueden usar en el ser humano porque producen enfermedad sintomática. La falta de una vacuna eficaz para el ser humano es un motivo de preocupación, ya que *Brucella* podría usarse como arma de bioterrorismo.

Cardiobacterium

Cardiobacterium hominis se denomina así por la predilección de esta bacteria para producir endocarditis en el ser humano (v. cuadro 29.1). Estas bacterias son bacilos gramnegativos o gramvariables, pleomorfos, inmóviles y de pequeño tamaño (1 × 1-2 µm) que se desarrollan como anaerobios facultativos. Las bacterias son fermentadoras, oxidasa-positivas y catalasa-negativas. *C. hominis* está presente en las vías respiratorias altas de la mayoría de las personas sanas.

La **endocarditis** es la principal enfermedad producida por *C. hominis* y la especie relacionada *C. valvarum* en el ser humano (caso clínico 29.4). Es probable que muchas infecciones no se comuniquen o se queden sin diagnosticar debido a la baja capacidad de virulencia de este microorganismo y a su lento crecimiento *in vitro*. La mayoría de los pacientes con endocarditis por *Cardiobacterium* presentan una **cardiopatía subyacente,** junto con antecedentes de una enfermedad bucal o de la realización de un procedimiento dental con anterioridad al desarrollo de los síntomas clínicos. Los microorganismos son capaces de entrar en el torrente circulatorio desde la bucofaringe, adherirse a los tejidos cardíacos dañados y posteriormente multiplicarse lentamente. La evolución de la enfermedad es insidiosa y subaguda; los afectados suelen presentar sintomatología (astenia, malestar y febrícula) durante varios meses antes de acudir al médico. Las complicaciones son infrecuentes, y suele lograrse una recuperación completa después de un tratamiento antibiótico apropiado.

Caso clínico 29.4 Endocarditis por *Cardiobacterium*

Hoover y cols. (*Ann Intern Med* 142:229-230, 2005) describieron el primer paciente infectado por *Cardiobacterium valvarum* (una especie recién descrita del género *Cardiobacterium*). El paciente era un hombre de 46 años que durante 1 mes fue desarrollando anorexia y fatiga. Los síntomas empezaron a las 2 semanas de una extracción dental. La exploración física mostraba fatiga, edema en los miembros inferiores y un soplo cardíaco de reciente aparición. La radiografía de tórax mostró derrames pleurales bilaterales. Todos los hemocultivos recogidos durante un período de 24 horas fueron positivos para un bacilo gramnegativo pleomórfico, que posteriormente se reconoció como *C. valvarum*. El tratamiento de este paciente incluyó el recambio de la válvula aórtica por una prótesis valvular y 4 semanas de tratamiento con ceftriaxona. Las visitas de seguimiento confirmaron una recuperación completa. Este caso ilustra la presentación subaguda y la buena evolución en general de los pacientes con endocarditis por *Cardiobacterium*. Este paciente es especial porque no se le suponían antecedentes de cardiopatía, aunque puede que la tuviera.

El aislamiento de *C. hominis* a partir de hemocultivos confirma el diagnóstico de endocarditis. Este microorganismo crece lentamente en cultivo. La detección de su crecimiento requiere un período de 1 o más semanas. El microorganismo necesita unos valores elevados de dióxido de carbono y de humedad para crecer en los medios de agar, con la formación de colonias puntiformes de 1 mm en placas de agar sangre o agar chocolate tras 2 días de incubación. Este microorganismo no se desarrolla en agar de MacConkey ni en otros medios selectivos que se usan habitualmente para los bacilos gramnegativos. *C. hominis* se puede identificar con facilidad por sus propiedades de crecimiento, morfología microscópica y reactividad en las pruebas bioquímicas.

C. hominis es sensible a diversos antibióticos, y la mayoría de las infecciones se tratan con éxito con **penicilina o ampicilina** durante 2-6 semanas, aunque se han descrito cepas resistentes a penicilina. La endocarditis por *C. hominis* en pacientes con una cardiopatía previa se previene mediante el mantenimiento de una buena higiene bucal y con el uso de profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales. Una penicilina de acción prolongada es una profilaxis eficaz, pero no se debe usar eritromicina, ya que *C. hominis* suele ser resistente a este antimicrobiano.

Francisella

Francisella es un **patógeno zoonótico** importante que puede causar enfermedades importantes en el ser humano. El patógeno humano más importante del género *Francisella* es *F. tularensis,* que es el microorganismo responsable de la **tularemia** (denominada también **fiebre glandular, fiebre del conejo, fiebre de la garrapata y fiebre del tábano**) en los animales y los seres humanos (v. cuadro 29.1), *F. tularensis* se subdivide en tres subespecies en función de sus propiedades bioquímicas. **Las subespecies *tularensis* (tipo A)** y las **subespecies *holarctica* (tipo B)** son las más importantes, mientras que *F. tularensis* subespecie *mediaasiatica* rara vez se asocia a enfermedad en el ser humano. *F. novicida* y *F. philomiragia* son patógenos oportunistas infrecuentes que muestran predilección por pacientes con déficits inmunológicos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica, enfermedades mieloproliferativas).

F. tularensis es un cocobacilo gramnegativo **muy pequeño** (0,2 × 0,2 a 0,7 µm) que se tiñe débilmente (fig. 29.4). Es inmóvil, presenta una cápsula lipídica fina y tiene necesidades de crecimiento exigentes (es decir, la mayoría de las cepas **requieren cisteína** para crecer). Es un patógeno **aerobio estricto** y es preciso que pasen 3 o más días antes de que pueda detectarse su crecimiento en el cultivo.

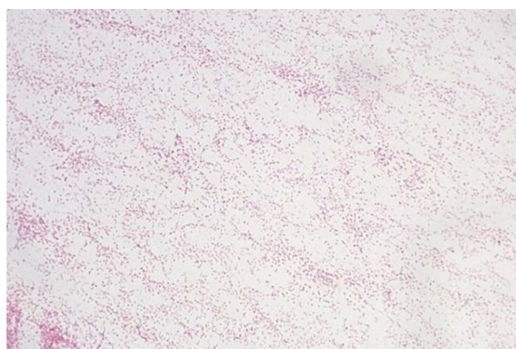


FIG. 29.4 Tinción de Gram de *Francisella tularensis* aislada en cultivo; obsérvese la presencia de cocobacilos puntiformes, extremadamente pequeños.

F. tularensis es un **patógeno intracelular** que puede replicarse en macrófagos, neutrófilos, células epiteliales y células endoteliales. El microorganismo inhibe la fusión de los fagosomas con los lisosomas a través de la secreción de proteínas que facilitan el escape de las bacterias desde el fagosoma y la replicación posterior en el citoplasma. Las cepas patógenas poseen una **cápsula rica en polisacáridos,** antifagocitaria, de modo que la pérdida de esta cápsula se asocia a una disminución de la virulencia. La cápsula protege a las bacterias de la destrucción mediada por el complemento durante la fase bacteriémica de la enfermedad. Este microorganismo posee una endotoxina, pero es considerablemente menos activa que la endotoxina que se observa en otros bacilos gramnegativos.

Una respuesta de inmunidad innata sólida, con producción de interferón (IFN) γ y factor de necrosis tumoral, es importante para controlar la replicación bacteriana en los macrófagos en la fase inicial de la infección. Se necesita la inmunidad específica de los linfocitos T con la finalidad de que se activen los macrófagos para la destrucción intracelular en las fases tardías de la enfermedad. La inmunidad mediada por linfocitos B es de menor relevancia para la eliminación de este patógeno intracelular facultativo.

F. tularensis subespecie *tularensis* (tipo A) está restringida a Norteamérica, mientras que la subespecie *holarctica* (tipo B) es endémica en todo el hemisferio norte. Las cepas del tipo A se subdividen en **tipo A occidental,** que predomina en la región árida que se extiende desde las Montañas Rocosas hasta las Montañas de Sierra Nevada, y el **tipo A oriental,** que predomina en la región sudeste y central de estados como Arkansas, Misuri y Oklahoma y a lo largo de la costa atlántica. Las cepas del **tipo B** se agrupan a lo largo de vías fluviales importantes, como las zonas altas del río Misisipi y en áreas con precipitaciones elevadas, como la zona noroccidental del Pacífico. La distribución de estas cepas es importante, ya que las características epidemiológicas de las enfermedades individuales son peculiares y la evolución de la enfermedad clínica es significativamente diferente. La distribución geográfica de los tipos A occidental, A oriental y del tipo B se define por la distribución de los reservorios naturales y los vectores de *F. tularensis*. Más de 200 especies de mamíferos, así como aves y artrópodos hematófagos, son infectados naturalmente por *F. tularensis*. Las infecciones del tipo A son las que con mayor frecuencia se asocian con la exposición a **lagomorfos** (conejos, liebres) y **gatos;** las infecciones de tipo B se asocian a **roedores** y gatos, pero no a lagomorfos (caso clínico 29.5). Las infecciones causadas por **artrópodos mordedores** (p. ej., garrapatas duras [*Ixodes, Dermacentor, Amblyomma* spp.], tábanos) son más frecuentes con las cepas de tipo A que con las de tipo B. La diseminación de las cepas de tipo A oriental desde los estados de la zona sudeste central hasta los estados de la costa atlántica se produjo cuando se importaron conejos infectados desde dichos estados a clubes de caza de la costa en las décadas de 1920 y 1930. Las infecciones con cepas del tipo A oriental se asocian con más frecuencia a enfermedad diseminada y a una tasa de mortalidad elevada cuando se compara con la enfermedad provocada por las cepas de tipo A occidental; la evolución de la enfermedad provocada por las cepas del tipo B es intermedia.

Caso clínico 29.5 Tularemia asociada a los gatos

Capellan y Fong (*Clin Infect Dis* 16:472-475, 1993) describieron el caso de un hombre de 63 años que desarrolló tularemia ulceroglandular complicada con neumonía después de la mordedura de un gato. Inicialmente acudió con dolor y tumefacción localizada del pulgar 5 días después de la mordedura. Se le recetaron penicilinas por vía oral, pero el cuadro del paciente empeoró, con aumento del dolor local, tumefacción y eritema en la zona de la herida, y signos sistémicos (fiebre, malestar, vómitos). Se practicó una incisión de la herida pero sin encontrarse abscesos; el cultivo de la herida fue positivo para el crecimiento leve de un estafilococo coagulasa-negativo. Se recetaron penicilinas intravenosas, pero el estado del paciente siguió deteriorándose, desarrollando adenopatías axilares dolorosas a la palpación y síntomas pulmonares. La radiografía de tórax demostró la presencia de infiltrados neumónicos en los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho. El tratamiento se modificó a clindamicina y gentamicina, con lo que disminuyó la fiebre y mejoró el estado clínico. Tras 3 días de incubación, se observaron colonias diminutas de cocobacilos gramnegativos escasamente teñidos en el cultivo original de la herida. El microorganismo fue remitido al laboratorio de referencia nacional donde se identificó como *Francisella tularensis*. En una anamnesis más detallada del paciente se reveló que el gato del paciente vivía fuera de casa y se alimentaba de roedores salvajes. Este caso ilustra la dificultad para establecer el diagnóstico de tularemia y la ausencia de respuesta a las penicilinas.

La incidencia declarada de la enfermedad es baja. En 2017 se declararon 239 casos en Estados Unidos; sin embargo, la cifra real de infecciones probablemente sea mucho mayor debido a que la tularemia a menudo no se sospecha y resulta difícil confirmarla mediante pruebas de laboratorio. La mayoría de las infecciones se producen durante el verano (cuando la exposición a las garrapatas infectadas es máxima). La incidencia de la enfermedad aumenta de forma espectacular cuando un invierno relativamente cálido va seguido de un verano húmedo, lo que condiciona la proliferación de la población de garrapatas. Las personas expuestas al riesgo más alto de infección son los cazadores, el personal de laboratorio y aquellos expuestos a garrapatas y otros artrópodos mordedores. En regiones donde el microorganismo es endémico, se dice que si un conejo se mueve tan lentamente como para ser alcanzado por el disparo de un cazador o capturado por un perro de presa, probablemente esté infectado (caso clínico 29.5).

La enfermedad causada por *F. tularensis* se subdivide en varias formas en función de su presentación clínica: **ulceroglandular** (úlcera cutánea y adenopatía inflamada), **oculoglandular** (afectación ocular y adenopatías cervicales inflamadas), **glandular** (fundamentalmente, adenopatías inflamadas sin otros síntomas localizados), **tifoidea** (signos sistémicos de sepsis), **neumónica** (síntomas pulmonares) y **orofaríngea** y **gastrointestinal** tras la ingestión de *F. tularensis*. También son frecuentes las variaciones de estas presentaciones (p. ej., la tularemia neumónica presenta signos sistémicos de sepsis).

La tularemia ulceroglandular es la manifestación más frecuente. La lesión cutánea, que comienza en forma de una pápula dolorosa, se desarrolla en el lugar de la mordedura de la garrapata o por inoculación directa del microorganismo en la piel (p. ej., un accidente de laboratorio). A continuación, la pápula se ulcera, con un centro necrótico y un borde elevado. También suelen estar presentes de forma característica adenopatías localizadas y bacteriemia (aunque la bacteriemia puede ser difícil de documentar).

La tularemia oculoglandular (fig. 29.5) es una forma especializada de la enfermedad que se debe a la contaminación directa del ojo. El microorganismo puede introducirse en los ojos, por ejemplo, a través de los dedos contaminados o mediante la exposición a agua o aerosoles. Los pacientes afectados padecen una conjuntivitis dolorosa y adenopatías regionales.

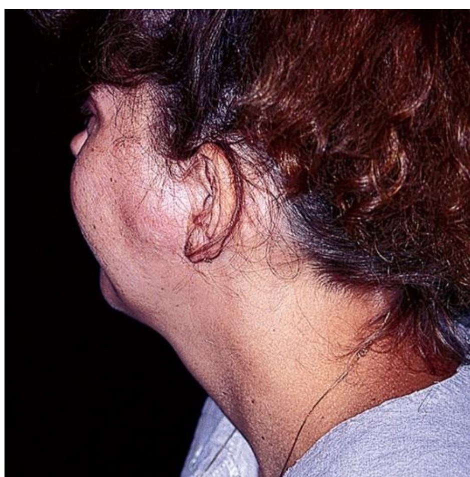


FIG. 29.5 Paciente con tularemia oculoglandular (obsérvese la tumefacción al lado de la oreja).

La tularemia neumónica (fig. 29.6) se debe a la inhalación de aerosoles infecciosos y se asocia a una morbimortalidad elevada, a menos que se recupere rápidamente el microorganismo de los hemocultivos (por lo general son difíciles de detectar en los cultivos respiratorios). También existe la preocupación de que *F. tularensis* pudiera usarse como arma biológica. Para este fin, la creación de un aerosol infeccioso podría ser el método de dispersión más factible.

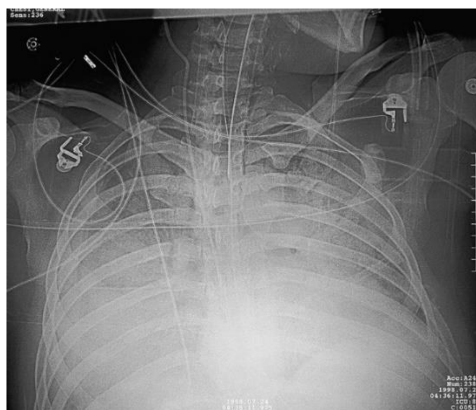


FIG. 29.6 Radiografía de tórax de un paciente con tularemia pulmonar.

La recogida y el procesamiento de las muestras para el aislamiento de *F. tularensis* son procesos peligrosos, tanto para el médico como para el personal de laboratorio. El microorganismo, gracias a su pequeño tamaño, puede atravesar las grietas cutáneas y las mucosas durante la recogida de las muestras, o puede inhalarse si se han producido aerosoles (una preocupación particular durante el procesamiento de las muestras en el laboratorio). Aunque la tularemia es una enfermedad infrecuente, las infecciones adquiridas en el laboratorio son desproporcionadamente frecuentes. Los guantes son imprescindibles durante la recogida de las muestras (p. ej., aspiración de una úlcera o una adenopatía) y todo el trabajo de laboratorio (tanto el procesamiento inicial como las pruebas de identificación) deben llevarse a cabo en cabinas de riesgo biológico.

La detección de *F. tularensis* en aspirados de ganglios o úlceras infectadas teñidos de Gram casi siempre es **infructuosa,** ya que el microorganismo es extremadamente pequeño y se tiñe débilmente (v. fig. 29.4). Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos se restringen sobre todo a laboratorios de investigación. Se ha dicho que *F. tularensis* no puede recuperarse en los medios de laboratorio habituales de un modo fiable, ya que el microorganismo necesita sustancias que contengan sulfhidrilo (p. ej., **cisteína**) para su crecimiento. Sin embargo, *F. tularensis* puede crecer en **agar chocolate** o agar con **carbón tamponado y extracto de levadura (BCYE)**, medios que están enriquecidos con cisteína en la mayoría de los laboratorios. Si se sospecha una infección por *F. tularensis,* hay que notificarlo al laboratorio, porque *F. tularensis* crece lentamente y puede pasarse por alto si no se incuban los cultivos durante un período prolongado. Además, como el microorganismo es sumamente infeccioso, las pruebas microbiológicas deben efectuarse con sumo cuidado. Por lo general, los hemocultivos son negativos para el microorganismo, a menos que se incuben durante una semana o más. Los cultivos de las muestras respiratorias serán positivos si se usan medios selectivos apropiados para suprimir las bacterias de crecimiento más rápido procedentes de las vías respiratorias altas. *F. tularensis* también crece en medios selectivos usados para *Legionella* (p. ej., agar BCYE). Los aspirados de los ganglios linfáticos o de los trayectos fistulosos exudativos suelen ser positivos si se incuban los cultivos durante 3 días o más.

La identificación preliminar de *F. tularensis* se basa en el crecimiento lento de cocobacilos gramnegativos muy pequeños en agar chocolate, pero no en agar sangre (el agar sangre no se complementa con cisteína). La identificación se confirma demostrando la reactividad de la bacteria con el antisuero específico (es decir, aglutinación del microorganismo con anticuerpo contra *Francisella*).

La tularemia se diagnostica en la mayoría de los pacientes al detectar un aumento por cuatro o más en el título de anticuerpos durante la enfermedad o un título aislado de 1:160 o mayor. Sin embargo, los anticuerpos (como las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA) pueden persistir durante muchos años, lo que dificulta la distinción entre enfermedad pasada o presente.

La **gentamicina** se considera el antibiótico de elección. Las infecciones leves pueden tratarse con doxiciclina y ciprofloxacino. Las cepas de *F. tularensis* producen β-lactamasa, que vuelve ineficaces a las penicilinas y las cefalosporinas. La tasa de mortalidad es menor del 1% si los pacientes son tratados pronto, pero es mucho más alta en los que no se tratan, y en particular en aquellos infectados por cepas del tipo A oriental.

Para prevenir la enfermedad, las personas deben evitar los reservorios y los vectores de la infección (p. ej., conejos, garrapatas, insectos mordedores), aunque esta tarea suele ser difícil. Como mínimo, la gente debe manipular a los conejos aparentemente enfermos con precaución, poniéndose guantes al desollarlos o eviscerarlos. Como el microorganismo está presente en las heces de los artrópodos y no en la saliva, la garrapata debe alimentarse durante bastante tiempo antes de que pueda transmitir la infección. Por este motivo, la infección puede prevenirse eliminando rápidamente la garrapata. La vestimenta protectora y el uso de repelentes contra insectos disminuyen el riesgo de exposición. Las personas con un riesgo de exposición elevado (p. ej., exposición a aerosoles infecciosos) deben tratarse con antibióticos profilácticos. El interés por el desarrollo de una

vacuna viva atenuada está motivado por el temor a la exposición a la bacteria como arma de bioterrorismo; sin embargo, en la actualidad no se dispone de una vacuna eficaz. Las vacunas inactivadas no desencadenan inmunidad celular protectora.

Legionella

En el verano de 1976, la atención pública se centró en un brote de neumonía grave que ocasionó numerosos fallecimientos entre miembros de la Legión Americana que habían acudido a una convención en Filadelfia. Tras meses de intensas investigaciones se aisló un bacilo gramnegativo desconocido hasta entonces. En estudios posteriores se comprobó que este microorganismo, denominado ***Legionella pneumophila,*** era la causa de múltiples epidemias e infecciones esporádicas. Hasta entonces no se había diagnosticado el microorganismo, ya que se tiñe débilmente con los tintes convencionales y no crece en los medios de laboratorio habituales. A pesar de los problemas iniciales con el aislamiento de los microorganismos del género *Legionella,* ahora se sabe que es un saprofito acuático ubicuo.

El miembro más importante de la familia Legionellaceae es *Legionella,* con 61 especies y 3 subespecies. Aproximadamente la mitad de estas especies se han visto implicadas en la enfermedad en el ser humano, mientras que otras se detectan en fuentes ambientales. *L. pneumophila* es la causa del 90% de todas las infecciones; los serotipos que se aíslan con más frecuencia son el 1 y el 6.

Los miembros del género *Legionella* son **bacilos gramnegativos, delgados y pleomórficos** que miden 0,3 a 0,9 × 2 µm de tamaño. Característicamente, los microorganismos tienen el aspecto de cocobacilos pequeños cuando se observan en el tejido, pero son sumamente pleomórficos (hasta 20 µm de largo) en los medios artificiales (fig. 29.7). Las especies de Legionellaceae en las muestras clínicas no se tiñen con los reactivos convencionales, pero pueden apreciarse en tejidos teñidos con plata de Dieterle.

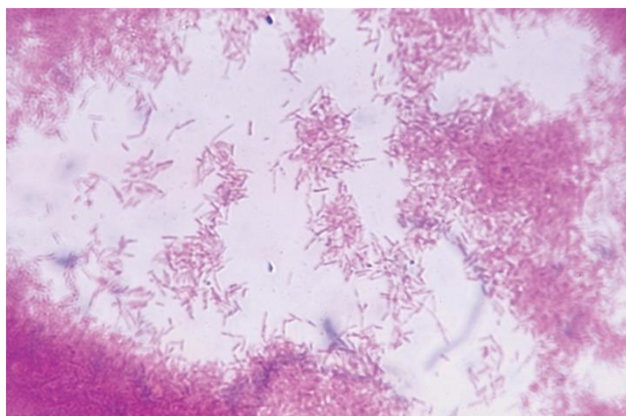


FIG. 29.7 Tinción de Gram de *Legionella pneumophila* creciendo en agar con carbón tamponado y extracto de levadura. Obsérvense las formas pleomórficas características de *Legionella.* (Por cortesía de la Dra. Janet Stout, Pittsburgh, Pennsylvania.)

Las especies de la familia Legionellaceae son aerobios obligados y exigentes desde el punto de vista nutricional. Necesitan medios enriquecidos con L-cisteína, y el crecimiento se estimula con la presencia de hierro. El crecimiento de estas bacterias en medios enriquecidos, pero no en medios de agar sangre convencionales, se ha usado como base para la identificación preliminar de los aislados clínicos. Las bacterias han desarrollado numerosos métodos para adquirir hierro de sus huéspedes o de los medios *in vitro*, y la pérdida de dicha capacidad se asocia a la pérdida de virulencia. Los microorganismos obtienen la energía del metabolismo de los aminoácidos, pero no de los carbohidratos.

La afectación del sistema respiratorio causada por las especies de *Legionella* se desarrolla en los huéspedes susceptibles que inhalan aerosoles infecciosos. Son **bacterias intracelulares** facultativas que se multiplican en amebas de vida libre en la naturaleza, y en los macrófagos alveolares, los monocitos y las células epiteliales alveolares en los huéspedes infectados. La capacidad para infectar y replicarse en los macrófagos está mediada en primer lugar por la unión del componente del complemento C3b a una porina proteica de la membrana externa sobre la superficie bacteriana y la posterior unión al receptor del complemento CR3 sobre la superficie del fagocito mononuclear. Los microorganismos penetran a continuación en las células mediante endocitosis e inician la replicación. Las bacterias no son destruidas en las células por la exposición a superóxido tóxico, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, ya que está inhibida la fusión al fagolisosoma. Las quimiocinas y las citocinas liberadas por los macrófagos infectados estimulan la génesis de una respuesta inflamatoria sólida que es característica de las infecciones por *Legionella*. Los microorganismos proliferan en sus vacuolas intracelulares y producen enzimas proteolíticas (fosfatasa, lipasa y nucleasa), que a la larga destruyen las células huésped cuando

se lisa la vacuola. La inmunidad a la enfermedad es principalmente celular, mientras que la inmunidad humoral desempeña un papel menor. Las bacterias no son destruidas hasta que los linfocitos T colaboradores (células TH1) activan los macrófagos parasitados. La producción de IFN-γ es crucial para eliminar los microorganismos de este género.

Las especies de la familia Legionellaceae tienen una **distribución mundial,** y se detectan habitualmente en extensiones de agua naturales, como lagos o ríos, así como en torres de refrigeración de aire acondicionado y condensadores, y en sistemas de distribución de agua (p. ej., duchas, bañeras). Las infecciones en el ser humano suelen asociarse a la **exposición a aerosoles contaminados** (p. ej., torres de refrigeración de aire acondicionado, bañeras de hidromasaje, alcachofas de las duchas, nebulizadores de agua; caso clínico 29.6). Los microorganismos pueden sobrevivir en los ambientes húmedos durante bastante tiempo, a temperaturas relativamente elevadas y en presencia de desinfectantes como el cloro. Uno de los motivos de su supervivencia es que las bacterias parasitan a las amebas en el agua y se replican dentro de este entorno protegido (parecido a la replicación en los macrófagos humanos). Las bacterias también sobreviven en biopelículas que se desarrollan en las tuberías de los sistemas de distribución de agua.

Caso clínico 29.6 Brote de enfermedad de los legionarios

Kirrage y cols. (*Respir Med* 101:1639-1644, 2007) describieron un brote de la enfermedad de los legionarios (EL) que ocurrió en Hereford, Inglaterra. El 24 de octubre de 2003 se notificó al Departamento de Salud Pública que un anciano había fallecido de EL. Tres días más tarde, se notificó al mismo Departamento que una anciana también había fallecido de EL. Como parte de la investigación de vigilancia activa, se identificó a otros dos pacientes con antígeno positivo para *Legionella* en la orina. Otras investigaciones revelaron la existencia de 28 pacientes relacionados epidemiológicamente con el inicio de la enfermedad desde el 8 de octubre hasta el 20 de noviembre. Todos los pacientes tenían pruebas de antígeno en orina positivas, cuatro presentaban títulos de anticuerpos altos, y dos presentaban un cultivo positivo. La supuesta fuente del brote fue una torre de refrigeración que se había puesto otra vez en marcha recientemente después de un cierto período de inactividad. La epidemia finalizó una vez que se apagó la torre y se volvió a limpiar. Este brote ilustra la dificultad para reconocer el problema cuando los individuos infectados pueden acudir a diferentes hospitales. Esto es un problema particular cuando la fuente se localiza en un hotel o un lugar de vacaciones.

Se desconoce la incidencia de las infecciones causadas por especies del género *Legionella,* ya que es difícil de documentar. La cifra de casos publicados ha aumentado de manera constante desde el año 2000, con casi 7.500 casos comunicados en 2016. Sin embargo, los CDC estiman que cada año ocurren en Estados Unidos hasta 18.000 casos de enfermedad del legionario. Los estudios serológicos también han demostrado que una proporción significativa de la población posee inmunidad adquirida a estos microorganismos. Sería razonable concluir que el contacto con el microorganismo y la adquisición de inmunidad tras una infección asintomática es bastante frecuente.

Aunque pueden aparecer brotes esporádicos de la enfermedad durante todo el año, la mayoría de las epidemias se producen a finales del verano y durante el otoño, ya que el microorganismo prolifera en los reservorios de agua durante los meses cálidos. Más del 90% de las infecciones documentadas en Estados Unidos se producen en personas de 40 años o más, debido presumiblemente a la mayor posibilidad de que su inmunidad celular esté deprimida o que su función pulmonar esté comprometida. Una proporción significativa de casos comunicados se adquiere en los hospitales debido a la elevada presencia de pacientes de alto riesgo. No se ha documentado la transmisión de una persona a otra o a un reservorio animal.

Las infecciones asintomáticas por *Legionella* parecen ser bastante frecuentes. Las infecciones sintomáticas afectan fundamentalmente a los pulmones y se manifiestan de dos formas (v. cuadro 29.1): 1) como una enfermedad seudogripal (conocida como **fiebre de Pontiac**), y 2) como una forma grave de neumonía (es decir, **enfermedad de los legionarios**).

L. pneumophila fue responsable de una enfermedad febril autolimitada en personas que trabajaban en el Departamento de Salud Pública de Pontiac, Michigan, en 1968. La enfermedad se caracterizaba por fiebre, escalofríos, mialgias, malestar y cefalea, pero sin indicios clínicos de neumonía. Los síntomas progresaban a lo largo de 12 horas, persistían durante 2-5 días, y después se resolvían espontáneamente sin tratamiento antibiótico, con una morbilidad mínima y sin casos mortales. Se han comunicado otros brotes de fiebre de Pontiac, con o sin neumonía por *Legionella*. Se desconoce la patogenia concreta de este síndrome, aunque parece que se debe a que esta enfermedad está ocasionada por una reacción de hipersensibilidad a una toxina bacteriana (p. ej., endotoxina).

La **enfermedad de los legionarios** (**legionelosis**) es, de forma característica, más grave y si no se trata ocasiona rápidamente una morbilidad considerable que a menudo conduce a la muerte en el 15% de los individuos previamente sanos y hasta en el 75% de los pacientes inmunodeprimidos. Después de un período de incubación de 2 a 10 días, aparecen bruscamente signos de una enfermedad aguda (p. ej., fiebre y escalofríos, tos seca no productiva, cefalea). También es frecuente la afectación multiorgánica, en particular del aparato digestivo, el sistema nervioso central, el hígado y los riñones. La manifestación fundamental es la neumonía, con consolidación multilobular e infección y microabscesos en el tejido pulmonar en los estudios histopatológicos. La función pulmonar se deteriora sin parar en los pacientes susceptibles con una enfermedad no tratada. La presentación clínica de la neumonía causada por *Legionella* no es singular, de modo que se necesitan pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

Desde que se aisló *Legionella* por primera vez, el diagnóstico de laboratorio de las infecciones causadas por este microorganismo ha sufrido una transición notoria. Las pruebas iniciales dependían de la microscopia, el cultivo y la serología. Aunque los cultivos siguen siendo la prueba de referencia para el diagnóstico, la microscopia y la serología han sido sustituidas por inmunoanálisis para detectar antígenos específicos de *Legionella* en orina, y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han reemplazado a la microscopia y la serología para el diagnóstico con secreciones respiratorias. Las bacterias se tiñen débilmente con la tinción de Gram y rara vez se observan en las muestras clínicas; la serología es poco sensible e inespecífica.

Los inmunoanálisis se utilizan para detectar **antígenos LPS específicos del serogrupo 1 de *Legionella*** excretados en la orina de los pacientes infectados. La sensibilidad de dichos análisis para el serogrupo 1 de *L. pneumophila* es relativamente alta (hasta del 90%), particularmente con orinas concentradas, si bien no detectan con fiabilidad otros serogrupos de especies de *Legionella*. Esta es una distinción importante porque el serogrupo 1 de *L. pneumophila* es responsable del 80-90% de las infecciones nosocomiales (extrahospitalarias), pero de menos del 50% de las adquiridas en el hospital. Los antígenos persisten en la orina de los pacientes tratados, y casi el 50% sigue siendo positivo al mes, y el 25% a los dos meses. La persistencia es particularmente frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, ya que en ellos los antígenos pueden persistir hasta 1 año.

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son sumamente específicas y su sensibilidad es equivalente a la del cultivo para la detección de especies de *Legionella* en las secreciones respiratorias (es decir, líquido de lavado broncoalveolar). La presencia de inhibidores en las secreciones respiratorias puede dar lugar a reacciones falsas negativas, de manera que deberían cultivarse todas las muestras.

Aunque al principio resultaba difícil hacer crecer las especies de *Legionella*, los medios disponibles actualmente en el mercado han facilitado enormemente el cultivo (sensibilidad de la prueba del 80% a > 90%). Como ya hemos mencionado, estos microorganismos necesitan L-cisteína, y la recuperación se facilita en presencia de sales de hierro (aportadas en la hemoglobina o en forma de pirofosfato férrico). El medio que se utiliza con más frecuencia para aislar las legionelas es el **BCYE,** aunque también se han usado otros medios enriquecidos. Pueden añadirse antibióticos para suprimir el crecimiento de bacterias contaminantes de crecimiento rápido. Las legionelas crecen en aire o con dióxido de carbono al 3-5% a 35 °C al cabo de 3-5 días. Las colonias pequeñas (1-3 mm) tienen un aspecto característico en vidrio esmerilado.

Resulta sencillo identificar una cepa de *Legionella* a partir de los hallazgos típicos de la morfología y por los requisitos concretos para su crecimiento. Estos microorganismos son bacilos gramnegativos, delgados, pleomórficos y que se tiñen débilmente. Su crecimiento en agar BCYE, pero no en medios sin L-cisteína, es una prueba de presunción de que el microorganismo es una *Legionella*. A diferencia de la identificación del género, la clasificación de las especies es problemática y por lo general se relega a laboratorios de referencia. Si bien las pruebas bioquímicas son útiles para distinguir las especies, estas solo pueden identificarse definitivamente mediante la secuenciación de dianas génicas específicas de especies o mediante la valoración de los perfiles proteicos mediante espectrometría de masas.

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no se realizan con las legionelas porque estos microorganismos crecen poco en los medios que normalmente se utilizan para llevar a cabo este tipo de pruebas. Además, algunos antibióticos que parecen activos *in vitro* son ineficaces para tratar las infecciones. Una explicación sería que estos antibióticos son incapaces de penetrar en los macrófagos, donde sobreviven y se multiplican las legionelas. La experiencia clínica acumulada indica que los **macrólidos** (p. ej., azitromicina, claritromicina) o las **fluoroquinolonas** (p. ej., ciprofloxacino, levofloxacino) deberían usarse para tratar las infecciones por *Legionella*. Los antibióticos β-lactámicos son ineficaces, ya que la mayoría de las cepas producen β-lactamasas, y estos antibióticos no penetran en los macrófagos. En general, la fiebre de Pontiac no necesita una terapia específica, ya que es una enfermedad de hipersensibilidad autolimitada.

Para la prevención de la legionelosis es preciso identificar la fuente ambiental del microorganismo y reducir la carga microbiana. La hipercloración de los abastecimientos de agua y el mantenimiento de temperaturas del agua elevadas han tenido un éxito moderado. Sin embargo, la eliminación de los microorganismos del género *Legionella* de los abastecimientos de agua es difícil o incluso imposible de conseguir. Como el microorganismo posee un potencial bajo para ocasionar enfermedad, la reducción del número de microorganismos en los suministros de agua podría ser a menudo una medida de control adecuada. Los hospitales con pacientes de alto riesgo deben vigilar sus abastecimientos de agua con regularidad para detectar la presencia de *Legionella* y a su población hospitalaria en busca de la enfermedad. Si la hipercloración o el sobrecalentamiento del agua no erradica la enfermedad (probablemente no sea posible eliminar por completo al microorganismo de los suministros de agua), podría ser precisa una ionización continua con cobre-plata de los abastecimientos de agua.

Streptobacillus

Streptobacillus moniliformis, el microorganismo etiológico de la **fiebre por mordedura de rata,** es un bacilo gramnegativo delgado y alargado (0,1 a 0,5 × 1 a 5 µm), que se suele teñir mal y ser más pleomorfo en los cultivos más viejos. Se pueden ver gránulos e hinchazones bulbosas que simulan una ristra de cuentas y se pueden observar filamentos de una gran longitud (fig. 29.8).

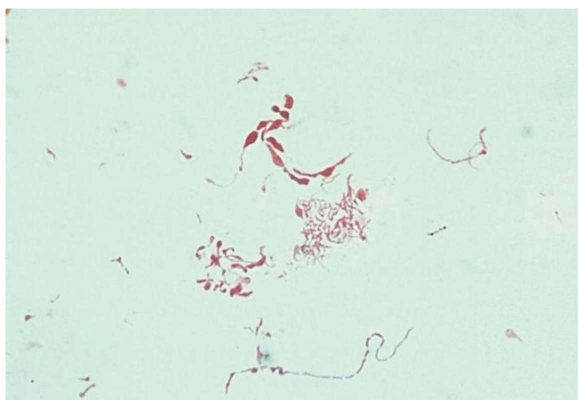


FIG. 29.8 Tinción de Gram de *Streptobacillus moniliformis;* obsérvense las formas pleomórficas y las tumefacciones ampollosas.

Streptobacillus se encuentra en la nasofaringe de las ratas y de otros pequeños roedores, así como de forma transitoria en los animales que se alimentan de roedores (p. ej., perros, gatos). Las infecciones en seres humanos se relacionan con mordeduras de roedores (**fiebre por mordedura de rata;** caso clínico 29.7) o, con una frecuencia muy inferior, con la ingesta de alimentos o aguas contaminadas (**fiebre de Haverhill;** v. cuadro 29.1). La mayoría de los casos de fiebre por mordedura de rata en Estados Unidos se producen en niños que tienen ratas como mascotas, en personal de laboratorio o en empleados de tiendas de mascotas. Tras un período de incubación de 2-10 días, la fiebre por mordedura de rata se inicia de forma abrupta, con fiebre irregular, cefalea, escalofríos, dolor muscular y dolores migratorios en múltiples articulaciones (poliartralgias). Se desarrolla un exantema maculopapuloso o petequial a los pocos días y se ven afectados las manos y los pies. Este exantema hemorrágico en un paciente con antecedentes de mordedura de rata reciente y poliartralgias migratorias es diagnóstico. Si no se dispone de antibioterapia eficaz, la fiebre por mordedura de rata se asocia a una mortalidad del 10%. A pesar del tratamiento eficaz, algunos pacientes sufren poliartralgias persistentes, fatiga y un exantema de resolución lenta.

Caso clínico 29.7 Fiebre por mordedura de rata

Irvine (*Clin Microbiol Newslett* 28:15-17, 2006) describió el caso de un hombre de 60 años que sufrió una fiebre por mordedura de rata. El paciente ingresó en el hospital con fiebre, confusión, cefaleas y lesiones pustulosas en ambas manos. Se estableció el diagnóstico de sepsis y se obtuvieron cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre y el contenido purulento de las lesiones. Las células predominantes en el LCR eran linfocitos y no se reconocieron bacterias en la tinción de Gram, lo que es compatible con una meningitis aséptica. La tinción con Gram del material purulento demostró bacilos gramnegativos pleomórficos. Tras 3 días de incubación, las bacterias crecieron en los hemocultivos y los cultivos de la herida. El crecimiento en los caldos de los hemocultivos correspondía a cúmulos de microorganismos parecidos a «migas de pan». Posteriormente se identificó que los microorganismos correspondían a *Streptobacillus moniliformis.* El paciente recibió tratamiento con penicilina, y en 24 horas la fiebre se resolvió y mejoró su situación sensorial. Una anamnesis social más completa demostró que el paciente tenía una serpiente como mascota y criaba ratones para alimentarla. Aunque no recordaba haber sido mordido recientemente por los ratones, la exposición de los cortes de las manos a los roedores sería suficiente para el desarrollo de la infección.

Resulta difícil confirmar en el laboratorio una infección por *Streptobacillus.* Se deberían recoger muestras de sangre y líquido sinovial y se debería advertir al laboratorio de que se busca *S. moniliformis,* porque el cultivo de este microorganismo exige medios de cultivo enriquecidos con sangre al 15%, suero de caballo o ternera al 20%, o líquido ascítico al 5%. *S. moniliformis* es una especie de crecimiento lento cuyo aislamiento requiere al menos 3 días. Cuando crece en un caldo de cultivo, aparece como «burbujas». Cuando crece en agar se ven pequeñas colonias redondeadas y las colonias de las formas variantes con defectos en la pared celular se asemejan a los huevos fritos (centro elevado con bordes extendidos) en los medios con agar. Es difícil identificar los microorganismos mediante pruebas bioquímicas debido a que son relativamente inactivos desde el punto de vista metabólico. El método más fiable de identificación de las cepas es la secuenciación del gen del ARNr 16S. *S. moniliformis* es sensible a muchos antibióticos, incluida la **penicilina** (inactiva contra las variantes con defectos en la pared) y la **tetraciclina.**

Bibliografía

Carbonetti N. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of Bordetella pertussis and cell biology tools. *Future Microbiol*. 2010;5:455–469.

De Figueiredo P, Ficht T, Rice-Ficht A, et al. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions. *Am J Pathol*. 2015;185:1505–1517.

Elliott S. Rat bite fever and Streptobacillus moniliformis. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:13–22.

Jones BD, Faron M, Rasmussen JA, et al. Uncovering the components of the Francisella tularensis virulence stealth strategy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:32.

Kilgore P, Salim A, Zervos M, Schmitt H-J. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:449-485.

Lee A, Cassiday P, Pawloski L, et al. Clinical evaluation and validation of laboratory methods for the diagnosis of Bordetella pertussis infection: culture, polymerase chain reaction (PCR, and anti-pertussis toxin IgG serology (IgG-PT). *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195979.

Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, et al. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:274–284.

Mercante J, Winchell J. Current and emerging Legionella diagnostics for laboratory and outbreak investigations. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:95–133.

Newton HJ, Ang DK, van Driel IR, et al. Molecular pathogenesis of infections caused by Legionella pneumophila. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:274–298.

Okaro U, Addisu A, Casanas B, Anderson B. Bartonella species, an emerging cause of blood-culture negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:709–746.

Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M et al. *Brucellosis. N Eng J Med*. 2005;352:2325–2336.

Prutsky G, Domecq JP, Mori L, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e811–e819.

Staples JE, Kubota KA, Chalcraft LG, et al. Epidemiologic and molecular analysis of human tularemia, United States, 1964-2004. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1113–1118.

Yeung KHT, Duclos P, Nelson E, Hutubessy R. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:974–980.

Como en este capítulo se examina un grupo de bacterias gramnegativas no relacionadas, presentamos una serie de casos clínicos para ayudar al estudiante a revisar el contenido del capítulo.

Estudio del caso 1 y preguntas

Una niña de 12 años previamente sana desarrolló una adenopatía axilar inflamada y de crecimiento lento. Una semana antes, un gatito le había arañado mientras jugaba con él. Su médico sospecha el diagnóstico de enfermedad por arañazo de gato.

1. ¿Cuál es la prueba diagnóstica más sensible para confirmar el diagnóstico?
2. ¿Qué infecciones se deben a *B. quintana* y *B. henselae*? ¿En qué difiere la epidemiología de estas infecciones?

Estudio del caso 2 y preguntas

Una niña de 5 años fue trasladada al ambulatorio local por presentar tos intensa e intratable. Durante los 10 días previos había tenido un catarro persistente que había empeorado. La tos había aparecido el día anterior y era tan intensa que le había obligado a vomitar varias veces. La niña parecía completamente agotada por los episodios tusígenos. En el hemograma destacaba una leucocitosis notoria con predominio de linfocitos. El médico que la exploró sospechó tos ferina.

3. ¿Qué pruebas de laboratorio pueden realizarse para confirmar el diagnóstico clínico del médico? ¿Qué muestras deberían recogerse y cómo deberían enviarse al laboratorio?
4. ¿Cuál es la progresión natural y el pronóstico de esta enfermedad? ¿Cómo se puede prevenir?

Estudio del caso 3 y preguntas

Un hombre de 27 años estaba segando su parcela cuando atropelló a dos crías de conejo. Cuando apagó la segadora se dio cuenta de que había otros dos conejitos muertos en la parte aún sin segar de la parcela. Recogió a todos los conejitos y los enterró. Tres días más tarde empezó a presentar fiebre, mialgias y tos seca no productiva. En las 12 horas siguientes empeoró su estado general y su esposa lo trasladó al hospital. Los resultados de su radiografía de tórax mostraban infiltrados en ambos campos pulmonares. Se recogieron muestras para hemocultivos y para el cultivo de las secreciones respiratorias y se instauró un tratamiento antibiótico. Los hemocultivos dieron un resultado positivo, con bacilos gramnegativos pequeños a los 3 días de su incubación, y el mismo microorganismo creció a partir de la muestra respiratoria que se inoculó en agar BCYE.

5. ¿Qué prueba debería hacerse para confirmar el diagnóstico provisional de *F. tularensis*?
6. Esta infección se adquirió presumiblemente por la inhalación de sangre contaminada aerosolizada. ¿Cuáles son las fuentes más habituales de las infecciones por *F. tularensis* y las vías de exposición más comunes?

Estudio del caso 4 y preguntas

Un hombre de 73 años ingresó en el hospital con dificultad respiratoria, dolor torácico, escalofríos y fiebre de varios días de duración. Había estado bien hasta una semana antes del ingreso, cuando notó el comienzo de una cefalea persistente y tos productiva. Fumaba dos paquetes de cigarrillos al día durante los últimos 50 años y bebía seis latas de cerveza todos los días; también presentaba antecedentes de bronquitis. La exploración física era la de un paciente de edad avanzada con dificultad respiratoria grave y una temperatura de 39 °C, frecuencia cardíaca de 120 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 36 respiraciones/minuto y una presión arterial de 145/95 mmHg. La radiografía de tórax mostraba un infiltrado en los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho. El recuento de leucocitos era de 14.000 células/mm^3 (80% de neutrófilos polimorfonucleares). La tinción de Gram del esputo demostraba la presencia de neutrófilos, no de bacterias, y los cultivos bacterianos convencionales del esputo y de la sangre fueron negativos para microorganismos. Se sospechó una infección por *L. pneumophila*.

7. ¿Qué pruebas de laboratorio pueden usarse para confirmar este diagnóstico? ¿Por qué fueron negativos los cultivos de rutina y la muestra teñida de Gram para microorganismos del género *Legionella*?

30: Clostridium

El género *Clostridium* está compuesto por un conjunto grande y heterogéneo de bacilos esporulados anaerobios. Los patógenos como *C. tetani* y *C. botulinum*, los microorganismos responsables del tétanos y el botulismo, respectivamente, son bien reconocidos y tienen significación histórica. La enfermedad causada por *C. difficile* ha evolucionado en los últimos años como una complicación infecciosa del empleo de los antibióticos tanto en el medio hospitalario como en la comunidad. Otras especies de clostridios son patógenos bien reconocidos.

1. *Clostridium perfringens* es una causa importante de mionecrosis. ¿Qué factores de virulencia son los responsables de esta enfermedad?
2. La intoxicación alimentaria causada por *C. perfringens* y *C. botulinum* está provocada por la ingesta de toxinas (intoxicación). Compare las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades.
3. ¿Qué enfermedad está causada por *C. septicum* y qué población de pacientes es más susceptible?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Clostridium difficile

Palabras clave

Formador de esporas, portador fecal, toxinas A y B, diarrea asociada a antibióticos, colitis seudomembranosa.

Biología y virulencia

- Bacilos aerobios grandes caracterizados por la formación abundante de esporas, un crecimiento rápido y la producción de ácidos grasos volátiles.
- La mayoría de las cepas producen dos toxinas: una enterotoxina que atrae a los neutrófilos y estimula la liberación de citocinas y una citotoxina que aumenta la permeabilidad de la pared intestinal y ocasiona diarrea.
- La formación de esporas permite al microorganismo persistir en el hospital y resistir a los intentos de descontaminación.
- La resistencia a antibióticos como la clindamicina, las cefalosporinas y las fluoroquinolonas permite a *C. difficile* sobrecrecer a la flora intestinal normal y ocasionar enfermedad en pacientes expuestos a estos antibióticos.

Epidemiología

- Coloniza el intestino de una pequeña proporción de individuos sanos (<5%).
- La exposición a antibióticos se asocia al sobrecrecimiento de *C. difficile* y la posterior enfermedad (infección endógena).

Enfermedades

- Diarrea asociada a antibióticos: diarrea aguda que por lo general se desarrolla a los 5-10 días del inicio del tratamiento antibiótico; puede ser breve y autolimitada o más prolongada con episodios recidivantes de diarrea.
- Colitis seudomembranosa: forma más grave de enfermedad por *C. difficile*, con diarrea profusa, espasmos abdominales y fiebre; placas blanquecinas (seudomembranas) que se forman encima del tejido colónico intacto; puede progresar al fallecimiento.

Diagnóstico

- La enfermedad por *C. difficile* se confirma con la detección de la citotoxina o la enterotoxina o los genes de la toxina en las heces del paciente.

Tratamiento, prevención y control

- Debe suspenderse la administración de los antibióticos implicados.
- El tratamiento con metronidazol y vancomicina se debe utilizar en la enfermedad grave; se han usado trasplantes fecales de bacterias colónicas de personas sanas para tratar la enfermedad recurrente.
- La recidiva es frecuente, debido a que los antibióticos no afectan a las esporas; un segundo ciclo de tratamiento con el mismo antibiótico suele tener éxito, aunque pueden ser necesarios ciclos múltiples.
- Se debe limpiar a fondo la habitación del hospital después del alta del paciente.

Clostridium perfringens

Palabras clave

Formador de esporas, mionecrosis, sepsis, intoxicación alimentaria.

Biología y virulencia

- Bacilos grampositivos grandes y rara vez se observan esporas.
- Morfología de las colonias diferentes y crecimiento rápido.
- Produce muchas toxinas y enzimas que lisan las células de la sangre y destruyen los tejidos, determinando enfermedades como sepsis devastadoras, hemólisis masivas y necrosis muscular.
- Produce una enterotoxina termolábil que se une a receptores en el epitelio del intestino delgado y determina pérdida de líquidos e iones (diarrea acuosa).

Epidemiología

- Ubicuos; presentes en la tierra, el agua y el tubo digestivo de los seres humanos y de los animales.
- El tipo A es el responsable de la mayoría de las infecciones en el ser humano.

Enfermedades

- Las intoxicaciones alimentarias se deben a productos cárnicos contaminados (cordero, aves de corral, salsa de carne) que se mantienen a temperaturas entre 5 y 60 °C, lo que permite que crezca un gran número de microorganismos.
- Las infecciones de tejidos blandos se asocian típicamente a una contaminación por bacterias de las heridas o traumatismos localizados.

Diagnóstico

- Se reconocen de forma fiable en las muestras tisulares teñidas con Gram (bacilos grandes grampositivos rectangulares).
- Crecen rápidamente en cultivo con una morfología de las colonias y un patrón hemolítico característicos.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento rápido es primordial en las infecciones graves.
- Las infecciones graves requieren un desbridamiento quirúrgico y un tratamiento con dosis elevadas de penicilina.
- El tratamiento de las intoxicaciones alimentarias es sintomático.
- El cuidado adecuado de las heridas y el uso racional de la profilaxis antibiótica previenen la mayoría de las infecciones.

Clostridium tetani

Palabras clave

Formador de esporas, ambiental, neurotoxina, heridas contaminadas, tétanos, vacuna.

Biología y virulencia

- Microorganismos extremadamente sensibles al oxígeno, lo que dificulta mucho la detección en cultivo.
- El factor de virulencia fundamental es la tetanospasmina, una neurotoxina termolábil que bloquea la liberación de neurotransmisores (ácido gamma-aminobutírico, glicina) en las sinapsis inhibidoras.

Epidemiología

- Ubicuo; las esporas se encuentran en la mayoría de los suelos y pueden colonizar el tubo digestivo de los seres humanos y los animales.
- La exposición a las esporas es frecuente, pero la enfermedad es infrecuente, excepto en los países en vías de desarrollo donde hay un difícil acceso a la vacunación y a los cuidados médicos.
- El riesgo es mayor en las personas con una inmunidad inducida por la vacunación inadecuada.
- La enfermedad no induce inmunidad.

Enfermedades

- La enfermedad se caracteriza por espasmos musculares y afectación del sistema nervioso autónomo.

Diagnóstico

- El diagnóstico se basa en la presentación clínica y no en las pruebas de laboratorio.
- La microscopia y el cultivo tienen una sensibilidad baja y ni la toxina tetánica ni los anticuerpos se suelen detectar.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento requiere una combinación de desbridamiento de la herida, terapia antibiótica (penicilina, metronidazol), inmunización pasiva con globulina antitoxina y vacunación con el toxoide tetánico.
- La prevención consiste en la vacunación, que son tres dosis de toxoide tetánico seguidas de dosis de recuerdo cada 10 años.

Clostridium botulinum

Palabras clave

Formador de esporas, ambiental, neurotoxina, botulismo transmitido por alimentos y del lactante, no hay vacuna.

Biología y virulencia

- Se producen varias toxinas botulínicas distintas, pero la enfermedad humana se produce principalmente por los tipos A y B; los tipos E y F se asocian también a enfermedad humana.
- La toxina botulínica impide la liberación del neurotransmisor acetilcolina, lo que bloquea la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas, ocasionando una parálisis flácida.

Epidemiología

- Las esporas de *C. botulinum* se encuentran en el suelo en todo el mundo.
- Relativamente pocos casos de botulismo en Estados Unidos pero es prevalente en los países en vías de desarrollo.
- El botulismo del lactante es la forma más común de todas en Estados Unidos; asociado con la ingesta de tierra o alimentos contaminados (sobre todo miel).

Enfermedades

- El botulismo transmitido por alimentos se caracteriza por visión borrosa, boca seca, estreñimiento y dolor abdominal, con debilidad progresiva de los músculos periféricos y parálisis flácida.
- El botulismo del lactante comienza con signos inespecíficos pero progresa a parálisis flácida.
- Otras formas de botulismo son el botulismo de las heridas y el botulismo por inhalación.

Diagnóstico

- El diagnóstico de botulismo alimentario se confirma demostrando actividad de la toxina en el alimento implicado o el suero, las heces o los jugos gástricos del paciente.
- El botulismo del lactante se confirma detectando la toxina en las heces o el suero de los lactantes o cultivando el microorganismo en las heces.
- El botulismo de las heridas se confirma detectando la toxina en el suero o la herida del paciente o cultivando el microorganismo en la herida.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento incluye la combinación de administración de metronidazol o penicilina, la antitoxina botulínica trivalente y ventilación asistida.
- La germinación de las esporas en la comida se previene al mantener la comida a un pH ácido, con alto contenido de azúcar (p. ej., las conservas de fruta) o mediante el almacenamiento de los alimentos a 4 °C o menos.
- La toxina es termolábil, por lo que se puede destruir al calentar la comida durante 10 minutos a 60-100 °C.

Históricamente, el grupo de bacilos grampositivos anaerobios capaces de formar **endosporas** fue clasificado en el género *Clostridium;* sin embargo, algunos miembros de relevancia clínica de este género pueden clasificarse erróneamente. Rara vez se logra demostrar la presencia de esporas en el caso de algunas especies *(C. perfringens, C. ramosum),* otras especies son aerotolerantes y son capaces de crecer en medios de agar expuestos a aire (como *C. tertium, C. histolyticum*) y algunos clostridios se tiñen de manera constante como gramnegativos (p. ej., *C. ramosum, C. clostridioforme*). No debería sorprender que el uso de las técnicas de secuenciación genética haya provocado la reorganización de este heterogéneo grupo de microorganismos en distintos conjuntos que representan muchos nuevos géneros; sin embargo, la mayoría de las especies de *Clostridium* con importancia clínica se agrupan en el grupo de homología I y siguen dentro del género *Clostridium*. Estas bacterias constituyen el eje de este capítulo (tabla 30.1).

Tabla 30.1

Clostridios importantes

Microorganismos	Origen histórico
Clostridium	*closter,* huso
C. botulinum	*botulus,* salchicha (el primer brote de importancia se asoció a una salchicha insuficientemente ahumada)
C. difficile	*difficile,* difícil (difícil de aislar y crecer; en referencia a la extrema sensibilidad al oxígeno de este microorganismo)
C. perfringens	*perfringens,* que atraviesa (asociado a una necrosis tisular de gran invasividad)
C. septicum	*septicum,* putrefactor (asociado a septicemia y una elevada mortalidad)
C. tertium	*tertium,* tercero (tradicionalmente, el tercer anaerobio aislado con una frecuencia mayor a partir de las heridas de guerra)
C. tetani	*tetani,* relacionado con la tensión (la enfermedad causada por este microorganismo se caracteriza por los espasmos musculares)

Los clostridios son **ubicuos** en el suelo, el agua y las aguas residuales, y forman parte de la flora microbiana normal del aparato digestivo de los animales y el ser humano. La mayoría de los clostridios son saprofitos inocuos, pero algunos son patógenos del ser humano bien conocidos con unos antecedentes comprobados de producción de enfermedades, como la **diarrea** y la **colitis** *(C. difficile),* la **intoxicación alimentaria** *(C. perfringens),* el **tétanos** *(C. tetani),* el **botulismo** *(C. botulinum)* y la **mionecrosis** o **gangrena gaseosa** *(C. perfringens, C. septicum, C. sordellii)* (tabla 30.2; cuadro 30.1). La importante capacidad patógena de los clostridios se puede atribuir a: 1) la capacidad para sobrevivir en condiciones ambientales adversas mediante la formación de esporas; 2) el rápido crecimiento en un ambiente enriquecido y privado de oxígeno, y 3) la síntesis de numerosas toxinas histolíticas, enterotoxinas y neurotoxinas.

Tabla 30.2

Clostridios patógenos y enfermedades humanas asociadas[a]

Especies	Enfermedad humana	Frecuencia
C. difficile	Diarrea asociada a antibióticos, colitis seudomembranosa	Frecuente
C. perfringens	Infecciones de tejidos blandos (p. ej., celulitis, miositis supurativa, mionecrosis o gangrena gaseosa), intoxicación alimentaria, enteritis necrosante, septicemia	Frecuente
C. septicum	Gangrena gaseosa, septicemia	Infrecuente
C. botulinum	Botulismo	Infrecuente
C. tetani	Tétanos	Infrecuente
C. tertium	Infecciones oportunistas	Infrecuente
C. sordellii	Gangrena gaseosa, síndrome del *shock* séptico	Infrecuente

[a] Otras especies de clostridio se han asociado con enfermedad humana, pero lo han hecho fundamentalmente como patógenos oportunistas, o se observan en raras ocasiones. Además, algunas especies (p. ej., *C. clostridioforme, C. innocuum, C. ramosum*) se aíslan con frecuencia pero rara vez se asocian con enfermedad.

Cuadro 30.1 **Enfermedades por clostridios: resúmenes clínicos**

Clostridium difficile

Diarrea asociada a antibióticos: suele aparecer una diarrea aguda entre 5 y 10 días después del comienzo del tratamiento antibiótico (en especial, con clindamicina, penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas); puede ser breve y desaparecer de manera espontánea o bien presentar una evolución más prolongada.
Colitis seudomembranosa: la forma más grave de enfermedad por *C. difficile* con diarrea profusa, espasmos abdominales y fiebre; se observan placas blanquecinas (seudomembranas) sobre tejido del colon intacto en la colonoscopia.

Clostridium perfringens

Infecciones de tejidos blandos

Celulitis: edema localizado y eritema con formación de gas en tejidos blandos; generalmente es indolora.
Miositis supurativa: acumulación de pus (supuración) en los planos musculares sin necrosis muscular ni síntomas sistémicos.
Mionecrosis: destrucción rápida y dolorosa de tejido muscular; diseminación sistémica con mortalidad elevada.

Gastroenteritis

Intoxicación alimentaria: inicio rápido de espasmos musculares y diarrea acuosa en ausencia de fiebre, náuseas o vómitos; duración corta y resolución espontánea.
Enteritis necrosante: destrucción necrosante aguda del yeyuno con dolor abdominal, vómitos, diarrea sanguinolenta y peritonitis.

Clostridium tetani

Tétanos generalizado: espasmos musculares generalizados y afectación del sistema nervioso autónomo en la enfermedad grave (p. ej., arritmias cardíacas, fluctuaciones de la presión arterial, sudoración profusa, deshidratación).
Tétanos localizado: espasmos musculares limitados a un área localizada de infección primaria.
Tétanos neonatal: infección neonatal que afecta principalmente al muñón umbilical; mortalidad muy elevada.

Clostridium botulinum

Botulismo alimentario: cursa con visión borrosa, xerostomía, estreñimiento y dolor abdominal; evoluciona a debilidad bilateral descendente de los músculos periféricos con parálisis flácida.
Botulismo del lactante: síntomas iniciales inespecíficos (p. ej., estreñimiento, llanto débil, fallo de medro) que evolucionan a parálisis flácida y parada respiratoria.
Botulismo de las heridas: las manifestaciones clínicas son idénticas a las de la enfermedad alimentaria, si bien el período de incubación es más prolongado y se caracteriza por un número menor de síntomas digestivos.
Botulismo por inhalación: la exposición por inhalación a la toxina del botulismo provoca un inicio súbito de la sintomatología (parálisis flácida, insuficiencia pulmonar) y una elevada mortalidad.

Clostridium difficile

Fisiología y estructura

C. difficile es un bacilo anaerobio de gran tamaño (0,5 a 1,9 por 3,0 a 17 µm) que forma libremente esporas *in vivo* y en cultivo. Los microorganismos crecen rápidamente en el cultivo, si bien las células vegetativas (células sin una espora) mueren rápidamente cuando se exponen al oxígeno. *C. difficile* produce una amplia variedad de ácidos grasos volátiles que le dan ese olor característico a «corral» en el cultivo.

Caso clínico 30.1 Colitis por *Clostridium difficile*

Limaye y cols. (*J Clin Microbiol* 38:1696, 2000) publicaron una presentación clásica de enfermedad por *C. difficile* en un hombre de 60 años que recibió un trasplante de hígado 5 años antes de su ingreso hospitalario para valorar un cuadro de dolor abdominal espasmódico y diarrea intensa. Tres semanas antes de su ingreso había recibido un ciclo de 10 días de duración con trimetoprima-sulfametoxazol por vía oral por una sinusitis. A la exploración física el paciente estaba febril, con una palpación moderadamente dolorosa del abdomen. La tomografía computarizada abdominal reveló un engrosamiento del colon derecho sin abscesos. La colonoscopia puso de manifiesto numerosas placas blanquecinas con una mucosa eritematosa friable compatible con colitis seudomembranosa. Se instauró un tratamiento empírico con metronidazol oral y levofloxacino intravenoso. El inmunoanálisis de heces para la toxina A de *C. difficile* fue negativo, pero se detectó la toxina de este patógeno tanto en el cultivo como en los análisis de citotoxicidad (la demostración del filtrado de heces causa citotoxicidad de los cultivos celulares que se neutraliza mediante antisueros específicos contra las toxinas de *C. difficile*). El tratamiento se modificó a vancomicina oral y el paciente respondió con resolución de la diarrea y del dolor abdominal. Este es un ejemplo de enfermedad grave por *C. difficile* después de la exposición a antibióticos en un paciente inmunodeprimido, con la presentación característica de colitis seudomembranosa. Los problemas diagnósticos con los inmunoanálisis son de sobra conocidos y actualmente han sido sustituidos por análisis de reacción en cadena de la polimerasa dirigidos hacia los genes de la toxina. El metronidazol es en la actualidad el tratamiento de elección, aunque la vancomicina es una alternativa aceptable.

Patogenia e inmunidad

C. difficile produce dos toxinas: una **enterotoxina (toxina A)** y una **citotoxina (toxina B).** La enterotoxina es quimiotáctica para los neutrófilos, con infiltración de polimorfonucleares en el íleon, lo que da lugar a la liberación de citocinas. Asimismo, la toxina A ejerce un efecto citopático que altera la unión intercelular estrecha, incrementa la permeabilidad de la pared intestinal, y una ulterior diarrea. La citotoxina provoca la despolimerización de la actina, con posterior destrucción del citoesqueleto celular tanto en condiciones *in vivo* como *in vitro*. A pesar de que ambas toxinas parecen interaccionar de manera sinérgica en la patogenia de la enfermedad, las cepas negativas para la enterotoxina A aún son capaces de producir enfermedad. Por otra parte, la producción de una o ambas toxinas no parece bastar para provocar enfermedad (p. ej., el estado de portador de *C. difficile* y la presencia de concentraciones elevadas de toxinas son frecuentes en los niños pequeños, mientras que la enfermedad no lo es). Las «proteínas de la capa superficial» bacteriana desempeñan una destacada función en la unión del patógeno al epitelio intestinal, la cual posibilita la producción localizada de toxinas y el ulterior daño tisular.

Epidemiología

C. difficile forma parte de la microflora intestinal normal en un pequeño número de individuos sanos y algunos pacientes hospitalizados. A diferencia de la creencia original de que la enfermedad por *C. difficile* se limita a los pacientes hospitalizados, actualmente se reconoce que una proporción importante de individuos con esta afección desarrollan síntomas fuera del ámbito hospitalario. En la mayoría de los casos hay un antecedente reciente de exposición a una institución asistencial, donde adquirieron el patógeno. La enfermedad se desarrolla en los individuos que reciben antibióticos debido a que estos fármacos alteran la microflora entérica normal, permitiendo el crecimiento excesivo de estos microorganismos relativamente resistentes, o haciendo al paciente más vulnerable a la adquisición exógena de *C. difficile*. La enfermedad se desarrolla cuando el microorganismo prolifera en el colon y sintetiza sus toxinas.

Enfermedades clínicas

Hasta mediados de la década de 1970 no se apreció la relevancia clínica de *C. difficile* (v. cuadro 30.1). Este patógeno se aislaba muy raras veces en cultivos fecales y se desconocía su papel en la enfermedad en seres humanos. Los estudios sistemáticos muestran ahora que *C. difficile* productor de toxina es la causa más frecuente de enfermedades gastrointestinales asociadas a antibióticos, desde una diarrea autolimitada y relativamente benigna hasta una colitis seudomembranosa grave y potencialmente mortal (figs. 30.1 y 30.2) (caso clínico 30.1).

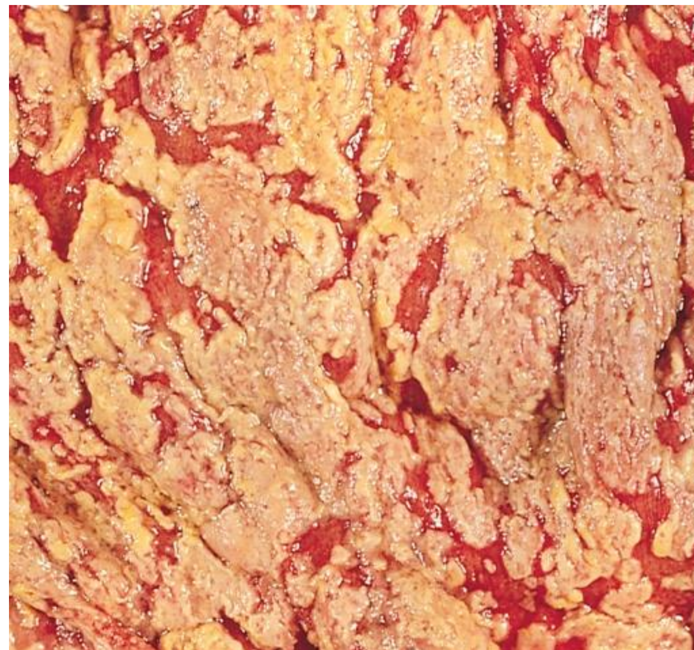


FIG. 30.1 Colitis asociada a antibióticos: corte macroscópico de la luz del colon. Obsérvense las placas blancas de fibrina, la mucosidad y las células inflamatorias que recubren la mucosa intestinal normal roja.

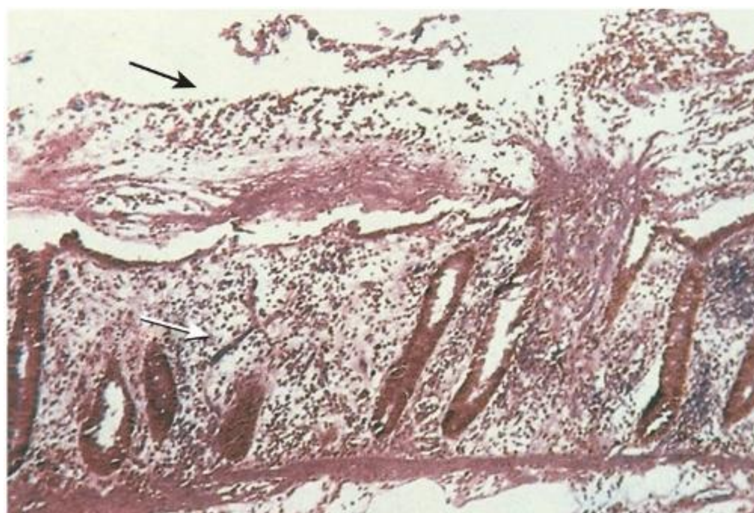


FIG. 30.2 Colitis asociada a antibióticos producida por *Clostridium difficile.* Sección histológica del colon que revela una intensa respuesta inflamatoria, con la «placa» *(flecha negra)* característica que recubre la mucosa intestinal intacta *(flecha blanca)* (tinción de hematoxilina-eosina). (De Lambert, H.P., Farrar, W.E. [eds.], 1982. *Infectious Diseases Illustrated.* Gower, London, UK.)

En 2003 se describieron casos de esta enfermedad asociados a una cepa muy virulenta (denominada O27) de *C. difficile* en comunidades y hospitales de Canadá, Estados Unidos y Europa. Esta cepa causó una forma más grave de enfermedad, con elevada mortalidad, elevada frecuencia de recaídas y más complicaciones. Inicialmente se creyó que esta mayor virulencia se relacionaba con una mayor producción de toxina combinada con la presencia de una segunda toxina, la **toxina binaria.** Sin embargo, ahora se sabe que la virulencia de *C. difficile* es más compleja y no se puede atribuir a genotipos específicos, sino que se atribuye a múltiples fenotipos virulentos.

Diagnóstico de laboratorio

El aislamiento del microorganismo en el coprocultivo confirma la colonización, pero no la enfermedad, por lo que el diagnóstico de la enfermedad por *C. difficile* se confirmaba tradicionalmente mediante la demostración de la presencia de la enterotoxina o la citotoxina en una muestra fecal procedente de un paciente con síntomas clínicos compatibles con esta entidad o la detección de genes de la toxina A y B de *C. difficile* directamente en muestras clínicas por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Actualmente se dispone de análisis moleculares comerciales con sensibilidad y especificidad elevadas que proporcionan resultados pocas horas después de recogida la muestra.

Tratamiento, prevención y control

La retirada de los antibióticos implicados (p. ej., ampicilina, clindamicina, fluoroquinolonas) suele ser suficiente para mejorar la enfermedad leve. Sin embargo, es necesario el tratamiento específico con **metronidazol** o **vancomicina** para el control de la diarrea o la colitis graves. Puede haber recidivas de hasta el 20 o el 30% de los pacientes después de finalizar la terapia, porque solo las formas vegetativas de *C. difficile* mueren con los antibióticos; las esporas son resistentes. Una segunda tanda de tratamiento con el mismo antibiótico suele ser de utilidad, aunque están bien descritas las recaídas múltiples en algunos pacientes. Una estrategia novedosa para tratar la enfermedad recurrente consiste en la infusión de contenido fecal desde un donante sano («rePOOPulate», repoblación fecal) en el intestino de un paciente enfermo. Los «trasplantes fecales» han logrado un éxito notable, lo que ilustra el hecho de *C. difficile* no se establece cuando existe una población entérica sana de bacterias. Es difícil prevenir la enfermedad porque el microorganismo es frecuente en los hospitales, fundamentalmente en las zonas adyacentes a los pacientes infectados (como camas, aseos). Las esporas de *C. difficile* son difíciles de eliminar, a no ser que se apliquen medidas estrictas de limpieza y mantenimiento; por tanto, el microorganismo puede contaminar el ambiente durante muchos meses y puede constituir el principal origen de los brotes nosocomiales de la enfermedad por *C. difficile*.

Clostridium perfringens

Fisiología y estructura

C. perfringens es un bacilo grampositivo rectangular de gran tamaño (0,6 a 2,4 × 1,3 a 19 μm) (*fig. 30.3*), que rara vez forma esporas, ya sea en condiciones in vivo o tras su cultivo *in vitro,* importante característica que diferencia a esta especie de otros clostridios. Las colonias de *C. perfringens* son también características por su crecimiento y extensión rápidos en los medios de laboratorio y la producción de β-hemólisis en los medios que contienen sangre (fig. 30.4). La síntesis de una o más de las «principales toxinas letales» por *C. perfringens* (toxinas alfa, beta, épsilon y iota) se utiliza para subdividir a las cepas en cinco tipos (de A a E).

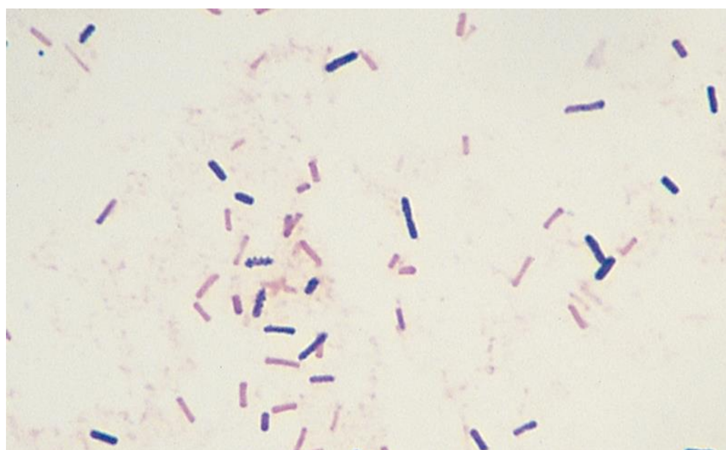


FIG. 30.3 Tinción de Gram de *Clostridium perfringens* en una muestra de una herida. Obsérvense la forma rectangular de los bacilos, la presencia de muchos bacilos decolorados que parecen gramnegativos y la ausencia de esporas y células sanguíneas.

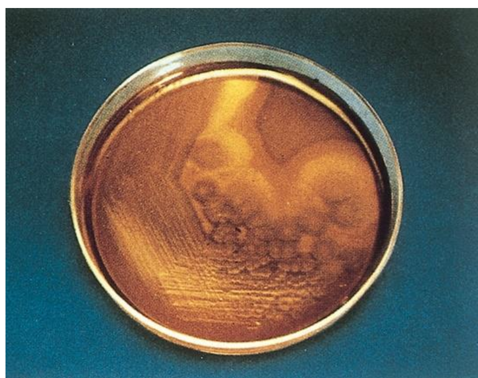


FIG. 30.4 Crecimiento de *Clostridium perfringens* en agar sangre de cordero. Obsérvense las colonias planas que crecen de forma extendida y la actividad hemolítica del microorganismo. *C. perfringens* se puede identificar de manera preliminar por el hallazgo de una zona de hemólisis completa (producida por la toxina θ) y una zona más amplia de hemólisis parcial (producida por la toxina α), en combinación con la morfología microscópica característica.

Patogenia e inmunidad

La **toxina alfa,** producida por los cinco tipos de *C. perfringens,* es una lecitinasa (fosfolipasa C) capaz de lisar eritrocitos, plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Esta toxina provoca una hemólisis masiva junto con un incremento de la permeabilidad vascular y de la hemorragia (la cual se ve potenciada por la destrucción de las plaquetas), destrucción tisular, toxicidad hepática y disfunción miocárdica (bradicardia, hipotensión). La **toxina beta** es la responsable de la estasis intestinal, la destrucción de la mucosa con formación de lesiones necróticas y la evolución a una enteritis necrótica. La **toxina épsilon,** una protoxina, se activa por la tripsina y aumenta la permeabilidad vascular de la pared del tubo digestivo. La **toxina iota,** la cuarta toxina letal que produce *C. perfringens* de tipo E, tiene una actividad necrosante y aumenta la permeabilidad vascular.

La **enterotoxina** de *C. perfringens* es sintetizada principalmente por las cepas A y su actividad se ve potenciada por la exposición a tripsina. La enterotoxina se produce durante la fase de transición desde las células vegetativas hasta las esporas, y se libera en el entorno alcalino del intestino delgado cuando las células están sometidas a las fases finales de la formación de esporas **(esporulación).** La enterotoxina liberada se une a los receptores de la membrana del borde en cepillo del epitelio del intestino delgado en el íleon (fundamentalmente) y en el yeyuno, pero no en el duodeno. La inserción de la toxina en la membrana celular modifica su estructura y conlleva una alteración de la permeabilidad de membrana y la pérdida de líquidos e iones. Por otra parte, la enterotoxina también actúa como un superantígeno que estimula la actividad de los linfocitos T.

Epidemiología

C. perfringens tipo A habita con frecuencia en el aparato digestivo del ser humano y de los animales, y tiene una amplia distribución en la naturaleza, fundamentalmente en el suelo y en el agua contaminados por heces. Las esporas se forman en condiciones ambientales adversas y pueden sobrevivir durante períodos de tiempo prolongados. Las cepas de los tipos B a E no sobreviven en el suelo, pero pueden colonizar el aparato digestivo de los animales y algunas veces del ser humano. *C. perfringens,* sobre todo el tipo A, origina la mayoría de las infecciones en el ser humano, incluidas las infecciones de tejidos blandos, las intoxicaciones alimentarias, la enteritis necrosante y la septicemia.

Enfermedades clínicas

C. perfringens puede causar una variedad de infecciones de tejidos blandos, que incluyen **celulitis** (fig. 30.5), fascitis o **miositis supurativa** y **mionecrosis** o gangrena gaseosa con formación de gas en el tejido blando. La mionecrosis por clostridios suele deberse a *C. perfringens,* aunque otras especies, sobre todo *C. septicum,* también pueden producirla. Es una enfermedad que pone en peligro la vida e ilustra el gran potencial de virulencia de los clostridios histotóxicos. El inicio de la enfermedad, caracterizado por un intenso dolor, se suele desarrollar a lo largo de la semana siguiente a la introducción de los clostridios en un tejido como consecuencia de un traumatismo o una intervención quirúrgica. Este inicio se ve pronto seguido por una extensa necrosis muscular, *shock,* insuficiencia renal y muerte, a menudo durante los 2 días siguientes al comienzo del cuadro. El examen macroscópico del músculo muestra tejidos necróticos desvitalizados. El gas que se ve en los tejidos está producido por la actividad metabólica de las bacterias que se dividen rápidamente (de ahí el nombre de **gangrena gaseosa**). La tinción de Gram del tejido o exudado tomado de la herida de un paciente con mionecrosis por *C. perfringens* pone de manifiesto la presencia de un gran número de bacilos grampositivos rectangulares en ausencia de células inflamatorias (debido a la lisis causada por las toxinas sintetizadas por los clostridios). Las toxinas de los clostridios originan habitualmente hemólisis y hemorragia importantes (v. cuadro 30.1).



FIG. 30.5 Celulitis por clostridios. Los clostridios se pueden introducir en los tejidos durante la cirugía o por una herida traumática. Este paciente había sufrido una fractura abierta de la tibia. Cinco días después de la lesión, la piel se decoloró y se formaron ampollas y necrosis. Había un exudado serosanguinolento y gas subcutáneo, pero no había indicios de necrosis muscular. El paciente se recuperó sin incidencias. (De Lambert, H.P., Farrar, W.E. [eds.], 1982. *Infectious Diseases Illustrated.* Gower, London, UK.)

La **intoxicación alimentaria por clostridios** (caso clínico 30.2), una intoxicación relativamente frecuente pero que en muchas ocasiones se pasa por alto, se caracteriza por: 1) un período de incubación breve (de 8 a 12 horas); 2) una presentación clínica que incluye espasmos abdominales y diarrea acuosa, pero que no cursa con fiebre, náuseas ni vómitos, y 3) una evolución clínica de duración menor de 24 horas. La enfermedad es consecuencia del consumo de productos cárnicos (como ternera, pollo y pavo) contaminados por un gran número de células (10^8 a 10^9 microorganismos) de *C. perfringens* tipo A productor de enterotoxina. El mantenimiento de alimentos contaminados a temperaturas inferiores a 60 °C posibilita la germinación de las esporas que han sobrevivido al proceso de cocinado y su posterior multiplicación hasta alcanzar unas elevadas concentraciones. La refrigeración rápida de los alimentos después de su preparación evita este crecimiento bacteriano. Por otro lado, el recalentamiento de los alimentos a 74 °C destruye la enterotoxina termolábil.

Caso clínico 30.2 Gastroenteritis por *Clostridium perfringens*

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron dos brotes de gastroenteritis por *C. perfringens* asociados al consumo de ternera picada durante las celebraciones del día de San Patricio (*MMWR* 43:137, 1994). El 18 de marzo de 1993 el Cleveland City Health Department recibió llamadas telefónicas de 15 personas que enfermaron tras consumir carne picada comprada en una charcutería. Tras dar publicidad al brote, 156 personas más contactaron con el Health Department refiriendo una historia parecida. Además de diarrea, el 88% de los pacientes tenían dolores cólicos abdominales y el 13% vómitos, que aparecieron una media de 12 horas tras la ingesta de la carne implicada. Una investigación demostró que la tienda había adquirido 700 kg de carne cruda curada en sal y la dejó cocer durante 3 horas a partir del día 12 de marzo, para posteriormente dejarla enfriar a temperatura ambiente y luego refrigerarla. Durante los días 16 y 17 de marzo esta carne fue sacada del frigorífico, calentada a 48,8 °C y servida. Los cultivos de la carne demostraron más de 10^5 colonias de *C. perfringens* por gramo. El Health Department recomendó que cuando no sea posible servir la carne de forma inmediata tras cocinarla, se debería enfriar con rapidez en hielo y posteriormente refrigerarla. Antes de servirla, se debería haber calentado al menos hasta 74 °C para destruir la enterotoxina termolábil.

La **enteritis necrosante** (también denominada **enteritis necroticans** o **pig-bel**) es un proceso necrosante agudo infrecuente que afecta al yeyuno y se caracteriza por un dolor abdominal agudo, vómitos, diarrea sanguinolenta, ulceración del intestino delgado y perforación de la pared intestinal, lo que origina peritonitis y *shock*. La mortalidad de los pacientes afectados por esta infección se acerca al 50%. La toxina beta producida por *C. perfringens* tipo C es la responsable de esta entidad. La enteritis necrótica es más frecuente en Papúa Nueva Guinea, aunque se describen casos esporádicos en otros países. Esto es consecuencia de los hábitos alimentarios de la población, en la que la enfermedad puede seguir al consumo de carne de cerdo contaminada, poco hecha, acompañada de batata. La batata contiene un inhibidor termorresistente de la tripsina que protege a la toxina beta contra su inactivación por la tripsina. Otros factores de riesgo de la enfermedad son la exposición a un gran número de microorganismos y la malnutrición (con pérdida de la actividad proteolítica que inactiva la enterotoxina).

El aislamiento de *C. perfringens* o de otras especies de clostridios de los hemocultivos constituye un motivo de alarma. Sin embargo, más de la mitad de las cepas carecen de significación clínica, y representan una bacteriemia transitoria o, con más frecuencia, la contaminación del cultivo por clostridios que colonizan la piel. Los pacientes con una **septicemia** clínicamente relevante que complica otras infecciones (como mionecrosis, enteritis necrosante) se manifestarán con un cuadro llamativo con hemólisis masiva y *shock* séptico devastador.

Diagnóstico de laboratorio

El laboratorio se limita a desempeñar un papel de confirmación en el diagnóstico de las infecciones de tejidos blandos por clostridios debido a que el tratamiento se debe instaurar inmediatamente. La detección al microscopio de bacilos grampositivos en las muestras clínicas, generalmente en ausencia de leucocitos, puede ser un hallazgo muy útil como consecuencia de la morfología característica de estos microorganismos. El cultivo de estas bacterias anaerobias también resulta relativamente sencillo. En condiciones adecuadas, *C. perfringens* se puede dividir cada 8-10 minutos, por lo que su crecimiento en los medios de agar y en los caldos de hemocultivo se puede detectar después de una incubación de solo unas horas. La implicación de *C. perfringens* en una intoxicación alimentaria se demuestra mediante el aislamiento de más de 10^5 microorganismos por gramo de alimento, o más de 10^6 bacterias por gramo de heces recogidas el primer día siguiente al inicio de la enfermedad. Se han desarrollado inmunoanálisis para la detección de la enterotoxina en las muestras fecales. Sin embargo, la intoxicación alimentaria por clostridios es sobre todo un diagnóstico clínico y habitualmente no se emplean cultivos ni inmunoanálisis en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de esta infección.

Tratamiento, prevención y control

Las infecciones de tejidos blandos asociadas a *C. perfringens,* como la miositis supurativa y la mionecrosis, se deben tratar de manera intensiva mediante intervenciones de **desbridamiento quirúrgico** y **altas dosis de penicilina.** El tratamiento con oxígeno hiperbárico se ha usado en estas infecciones, aunque sus resultados no son concluyentes. A pesar de todos los esfuerzos terapéuticos, el pronóstico de los pacientes con estas enfermedades es desfavorable y su mortalidad comprende entre un 40 y un 100%. Las infecciones de tejidos blandos menos graves y localizadas se pueden tratar con éxito mediante el desbridamiento y la administración de penicilina.

Las intoxicaciones alimentarias por clostridios se tratan con rehidratación oral y en los casos graves con líquidos y electrólitos por vía intravenosa. No se recomienda el tratamiento antibiótico, ya que se trata de una enfermedad que se resuelve de forma espontánea (es decir, la diarrea elimina las bacterias del tubo digestivo y la microflora intestinal normal vuelve a establecerse por sí sola).

La exposición a *C. perfringens* es difícil de evitar como consecuencia de la distribución ubicua de estos microorganismos. La enfermedad requiere la introducción de los clostridios en tejidos desvitalizados y el mantenimiento de un ambiente anaerobio favorable para el crecimiento bacteriano. Por tanto, el cuidado adecuado de las heridas y el uso racional de la profilaxis antibiótica pueden ser muy importantes en la prevención de la mayoría de las infecciones.

Clostridium tetani

Fisiología y estructura

C. tetani es un bacilo esporulado móvil de gran tamaño (0,5 a 2 × 2 a 18 µm). El microorganismo produce esporas terminales redondeadas que le dan el aspecto de palillo de tambor. Al contrario que *C. perfringens, C. tetani* tiene dificultades para crecer debido a su gran sensibilidad a la toxicidad del oxígeno y, cuando se detecta su desarrollo en medios de agar, aparece generalmente formando una película sobre su superficie en lugar de colonias separadas. Las bacterias tienen actividad proteolítica, aunque son incapaces de fermentar carbohidratos.

Patogenia e inmunidad

Aunque las células vegetativas de *C. tetani* mueren rápidamente cuando se exponen al oxígeno, la formación de esporas permite al microorganismo sobrevivir en las condiciones más adversas. De mayor significación es la producción de dos toxinas por *C. tetani,* una hemolisina lábil al oxígeno **(tetanolisina)** y una neurotoxina termolábil codificada por un plásmido **(tetanospasmina).** El plásmido que porta el gen de la tetanospasmina no es conjugativo, de modo que una cepa no toxigénica de *C. tetani* no se puede transformar en otra toxigénica. La tetanolisina está relacionada serológicamente con la estreptolisina O y las hemolisinas producidas por *C. perfringens* y *Listeria monocytogenes;* sin embargo, se desconoce cuál es la significación clínica de la tetanolisina, ya que el oxígeno y el colesterol sérico la inhiben.

La tetanospasmina se produce durante la fase estacionaria de crecimiento, se libera cuando la célula se lisa y es responsable de las manifestaciones clínicas del tétanos. La tetanospasmina (una **toxina A-B**) se sintetiza como un único péptido de 150.000 Da y se escinde en una subunidad ligera (cadena A) y en una subunidad pesada (cadena B) por una proteasa endógena cuando la célula libera la neurotoxina. Las dos cadenas permanecen unidas por un enlace disulfuro y por fuerzas no covalentes. El dominio de unión a carbohidratos de la cadena pesada (100.000 Da), la porción carboxilo-terminal, se une a receptores de ácido siálico específicos (p. ej., polisialogangliósidos) y otras glucoproteínas adyacentes en la superficie de las neuronas motoras. Las moléculas intactas de toxina se internalizan en vesículas endosómicas y se transportan desde el axón neuronal hacia el soma de la neurona motora localizado en la médula espinal. En este compartimento, el endosoma se acidifica y provoca un cambio conformacional en el dominio N-terminal de la cadena pesada, su inserción en la membrana endosómica y el paso de la cadena ligera de la toxina al citoplasma celular. La cadena ligera es una **endopeptidasa de zinc** que escinde algunas proteínas clave implicadas en el tráfico y la liberación de los neurotransmisores. En concreto, la tetanospasmina **inactiva las proteínas que regulan la liberación de los neurotransmisores inhibidores** glicina y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Ello comporta una actividad sináptica excitadora carente de regulación en las neuronas motoras que provoca una **parálisis espástica.** La unión de la toxina es irreversible, por lo que la recuperación depende de la formación de nuevas terminaciones axónicas.

Epidemiología

C. tetani es **ubicuo.** Se encuentra en el suelo fértil y coloniza de manera transitoria el aparato digestivo de muchos animales, incluido el ser humano. Las formas vegetativas de *C. tetani* son muy sensibles a la toxicidad del oxígeno, pero los microorganismos forman esporas con facilidad y pueden sobrevivir en la naturaleza durante periodos prolongados. La enfermedad es relativamente infrecuente en Estados Unidos debido a la alta incidencia de inmunidad que ha logrado la vacunación. En 2017 se describieron solo 33 casos y la enfermedad afecta principalmente a pacientes ancianos con una disminución de la inmunidad. Sin embargo, el tétanos origina todavía muchas muertes en países en vías de desarrollo donde no se dispone de vacunación o esta no se efectúa de una forma rigurosa. Se estima que ocurren más de 1 millón de casos cada año en todo el mundo, con una tasa de mortalidad comprendida entre un 30 y un 50%. Al menos la mitad de las muertes se registra en neonatos.

Enfermedades clínicas

El período de incubación del tétanos varía desde unos pocos días hasta semanas. La duración del período de incubación está directamente relacionada con la distancia de la herida primaria al sistema nervioso central (caso clínico 30.3; v. cuadro 30.1).

Caso clínico 30.3 Tétanos

La siguiente es una historia típica de un paciente con tétanos (CDC, *MMWR* 51:613-615, 2002). Un hombre de 86 años acudió al médico por haberse clavado una astilla en la mano derecha 3 días antes mientras trabajaba en el jardín. No recibió vacuna de toxoide tetánico ni inmunoglobulina tetánica. A los 7 días desarrolló faringitis y pasados 3 días más acudió al hospital local con dificultad para hablar, deglutir y respirar, y con dolor torácico y desorientación. Fue ingresado con un diagnóstico de ictus. Al cuarto día de ingreso, desarrolló rigidez de nuca e insuficiencia respiratoria que obligaron a realizar una traqueostomía con ventilación mecánica. Fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos, donde se estableció el diagnóstico clínico de tétanos. A pesar del tratamiento con toxoide e inmunoglobulina tetánica, el paciente falleció 1 mes después del ingreso. Este caso ilustra que *C. tetani* es ubicuo en el suelo, que puede contaminar heridas relativamente menores y que puede progresar de forma inexorable con síntomas neurológicos si no se trata a los pacientes.

El **tétanos generalizado** es la forma más frecuente. La afectación de los músculos maseteros *(trismo)* es el signo inicial en un gran número de pacientes. La sonrisa característica que resulta de la contracción mantenida de los músculos faciales se conoce como *risa sardónica* (fig. 30.6). Otros signos precoces son el babeo, la sudoración, la irritabilidad y los espasmos persistentes de la espalda *(opistótonos)* (fig. 30.7). El sistema nervioso autónomo está afectado en los pacientes con enfermedad más grave; los signos y síntomas incluyen arritmias cardíacas, fluctuaciones de la tensión arterial, sudoración profusa y deshidratación.



FIG. 30.6 Espasmo facial y risa sardónica en un paciente con tétanos. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases,* third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)



FIG. 30.7 Un niño con tétanos y opistótonos, como resultado de los espasmos persistentes de los músculos de la espalda. (De Emond, R.T., Rowland, H.A.K., Welsby P., 1995. *Colour Atlas of Infectious Diseases,* third ed. Wolfe. London, UK.)

Otra forma de enfermedad por *C. tetani* es el **tétanos localizado,** en donde la enfermedad permanece confinada a la musculatura del lugar de la infección primaria. Una variante es el **tétanos cefálico,** en el que la localización primaria de la infección es la cabeza. Al contrario de lo que ocurre en los sujetos aquejados de tétanos localizado, el pronóstico del tétanos cefálico es muy desfavorable.

El **tétanos neonatal** *(tetanus neonatorum)* se asocia de forma característica a una infección inicial del muñón umbilical que progresa hasta generalizarse. La mortalidad infantil es superior al 90%, y hay trastornos del desarrollo en los supervivientes. Esta enfermedad se restringe de manera casi exclusiva a los países en vías de desarrollo.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico del tétanos, al igual que sucede con la mayoría de las enfermedades por clostridios, se elabora a partir de la presentación clínica. La detección microscópica de *C. tetani* o su recuperación a partir de un cultivo es útil, pero generalmente no permite establecer el diagnóstico. Los resultados de los cultivos únicamente son positivos en alrededor del 30% de los pacientes con tétanos, ya que la enfermedad se puede producir con un número relativamente pequeño de microorganismos y las bacterias de crecimiento lento mueren rápidamente cuando se exponen al aire. En el paciente no se detecta la toxina ni los anticuerpos dirigidos contra la toxina debido a que esta se une con rapidez a las neuronas motoras para ser internalizada. Si se aísla el microorganismo en el cultivo, la producción de toxina por la cepa así aislada se puede confirmar mediante la prueba de neutralización de la antitoxina tetánica en ratones (una técnica que tan solo se lleva a cabo en laboratorios de referencia).

Tratamiento, prevención y control

La mortalidad asociada al tétanos ha disminuido de forma ininterrumpida a lo largo del siglo pasado como consecuencia, en gran medida, de la disminución de la incidencia del tétanos en Estados Unidos. La mortalidad más elevada se registra en los recién nacidos y en los sujetos en los que el período de incubación es inferior a 1 semana.

El tratamiento del tétanos requiere el **desbridamiento** de la herida primaria (la cual puede mostrar un aspecto inocuo), la administración de **penicilina** o **metronidazol** para destruir las bacterias y reducir la producción de toxina, la **vacunación pasiva** con inmunoglobulina tetánica humana para neutralizar la toxina libre y la **vacunación** con el toxoide tetánico, ya que la infección no confiere inmunidad. El metronidazol y la penicilina tienen una actividad equivalente contra *C. tetani;* sin embargo, algunos autores recomiendan el tratamiento con metronidazol porque la penicilina, al igual que la tetanospasmina, inhibe la actividad del GABA, lo que puede producir excitabilidad del sistema nervioso central. La toxina unida a las terminaciones nerviosas se encuentra protegida contra la acción de los antibióticos. Por tanto, los efectos tóxicos se deben controlar sintomáticamente hasta restablecer la regulación de la transmisión sináptica. La vacunación con una serie de tres dosis de toxoide tetánico seguida de dosis de recuerdo cada 10 años es muy eficaz para prevenir el tétanos.

Clostridium botulinum

Fisiología y estructura

C. botulinum, el agente etiológico del botulismo, engloba un grupo heterogéneo de bacilos anaerobios formadores de esporas, de tamaño grande (0,6 a 1,4 × 3 a 20,2 µm) y necesidades nutricionales exigentes. Estas bacterias se subdividen en cuatro grupos en función de sus propiedades fenotípicas y genéticas, y representan con claridad cuatro especies que tradicionalmente se han clasificado dentro de una única especie, *C. botulinum*. Se han descrito siete toxinas botulínicas antigénicamente diferentes (de la A a la G); la enfermedad en el ser humano se asocia a los tipos A, B, E y F. Otras especies de clostridios son capaces de producir toxinas botulínicas, como *C. butyricum* (toxina tipo E), *C. baratii* (toxina tipo F) y *C. argentinense* (toxina tipo G). La enfermedad del ser humano rara vez se ha relacionado con *C. butyricum* y *C. baratii,* y no se ha demostrado de manera concluyente su asociación a *C. argentinense*.

Patogenia e inmunidad

Al igual que sucede en el caso de la toxina del tétanos, la toxina fabricada por *C. botulinum* es una proteína precursora de 150.000 Da (toxina A-B) formada por una pequeña subunidad (cadena ligera o cadena A) con actividad de **endopeptidasa de zinc** y una subunidad no toxigénica de gran tamaño (cadena pesada o cadena B). A diferencia de la neurotoxina del tétanos, la toxina de *C. botulinum* forma complejos con proteínas no tóxicas que protegen a la neurotoxina durante su estancia en el tubo digestivo (lo cual resulta innecesario para la toxina del tétanos). La porción carboxilo-terminal de la cadena pesada de la toxina botulínica se une a receptores específicos de ácido siálico y a glucoproteínas (distintas de las ocupadas por la tetanospasmina) de la superficie

de neuronas motoras y estimula la endocitosis de la molécula de la toxina. Asimismo, a diferencia de la tetanospasmina, la neurotoxina de *C. botulinum* permanece en la zona de unión neuromuscular. La acidificación del endosoma estimula la liberación de la cadena ligera mediada por la cadena pesada N-terminal. A continuación, la endopeptidasa de la toxina **inactiva las proteínas que regulan la liberación de acetilcolina,** inhibiendo la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas. Puesto que la excitación del músculo precisa de la presencia de acetilcolina, la presentación clínica del botulismo es una **parálisis flácida.** Como en el caso del tétanos, la recuperación de la función tras un episodio de botulismo exige la regeneración de las terminaciones neuronales.

Epidemiología

C. botulinum se suele aislar a partir del suelo y de las muestras de agua en todo el mundo. En Estados Unidos, las cepas del tipo A se encuentran fundamentalmente en los terrenos neutros o alcalinos del oeste del río Misisipi; las cepas del tipo B se localizan principalmente en los suelos orgánicos ricos de la región oriental del país, y las cepas del tipo E se detectan solamente en los suelos húmedos. A pesar del frecuente aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras edáficas, la entidad es infrecuente en Estados Unidos. En 2017, se notificó un total de 177 casos, incluidos 137 casos de botulismo en lactantes.

Se han identificado las cuatro formas siguientes de botulismo: 1) la forma clásica o botulismo alimentario; 2) el botulismo del lactante; 3) el botulismo de las heridas, y 4) el botulismo por inhalación. En Estados Unidos se observan anualmente menos de 25 casos de **botulismo alimentario;** la mayoría de los casos se asocian al consumo de conservas de elaboración casera (toxinas de los tipos A y B), y alguna vez lo hacen con el consumo de pescado en conserva (toxina tipo E). El alimento puede no parecer en mal estado, pero incluso con solo probarlo puede producirse un cuadro clínico completo. El **botulismo del lactante** es más frecuente, y se ha asociado al consumo de alimentos (miel, leche infantil en polvo) contaminados por esporas de *C. botulinum* e ingesta de tierra y polvo contaminados por esporas (que actualmente es la fuente de exposición más frecuente en los lactantes). La incidencia del **botulismo de las heridas** no se conoce, pero la enfermedad es muy rara. El **botulismo por inhalación** supone un destacado motivo de preocupación en la era del bioterrorismo. La toxina del botulismo se ha concentrado para su diseminación en forma de partículas transportadas por el aire como arma biológica. Cuando se administra por esta vía, la enfermedad por inhalación se caracteriza por su rápido comienzo y su alta mortalidad.

Enfermedades clínicas

Los pacientes con **botulismo transmitido por los alimentos** (caso clínico 30.4) suelen presentar un cuadro de debilidad y de mareo entre 1 y 3 días después del consumo del alimento contaminado. Los signos iniciales de la enfermedad son visión borrosa y pupilas fijas y dilatadas, xerostomía (indicador de los efectos anticolinérgicos de la toxina), estreñimiento y dolor abdominal. No se observa fiebre. La debilidad bilateral descendente de los músculos periféricos se desarrolla en pacientes con enfermedad progresiva (parálisis flácida), y la muerte se suele atribuir a la parálisis respiratoria. Los pacientes conservan la sensibilidad durante toda la enfermedad. A pesar del tratamiento intensivo, la enfermedad continúa su evolución como consecuencia de la unión irreversible de la neurotoxina, lo cual inhibe la liberación de los neurotransmisores excitadores durante un período prolongado de tiempo. La recuperación completa de los afectados necesita muchas veces meses o años, o hasta que las terminaciones nerviosas afectadas vuelvan a crecer. La mortalidad de los pacientes con botulismo transmitido por los alimentos, que anteriormente se acercaba al 70%, se ha reducido al 5-10% debido al perfeccionamiento del tratamiento complementario, fundamentalmente en el abordaje de las complicaciones respiratorias (v. cuadro 30.1).

Caso clínico 30.4 Botulismo alimentario por zumo de zanahoria envasado

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron un brote de botulismo de origen alimentario por zumo de zanahoria contaminado (*MMWR* 55:1098, 2006). El 8 de septiembre de 2006 tres pacientes acudieron al hospital del Condado de Washington, Georgia, por parálisis de pares craneales con parálisis flácida descendente progresiva que conllevó insuficiencia respiratoria. Los pacientes habían comido juntos el día anterior. Como se sospechó botulismo, se empezó el tratamiento con antitoxina botulínica. Los síntomas neurológicos no progresaron, pero los pacientes siguieron ingresados en el hospital con respirador. Un estudio demostró que los pacientes habían consumido zumo de zanahoria comercial. Se detectó toxina botulínica de tipo A en el suero y las heces de los tres pacientes, y en los restos del zumo no consumido. Otro paciente fue también hospitalizado por insuficiencia respiratoria y parálisis descendente tras tomar zumo de zanahoria en el estado de Florida. Dado el bajo contenido ácido del zumo de zanahoria (pH 6), las esporas de *C. botulinum* pueden germinar y producir toxina si se deja el zumo contaminado a temperatura ambiente.

El **botulismo del lactante** (caso clínico 30.5) se describió por primera vez en 1976 y actualmente constituye la forma más frecuente de botulismo en Estados Unidos. En contraposición con el botulismo alimentario, esta enfermedad se debe a la acción de una neurotoxina producida *in vivo* por las células *C. botulinum* que colonizan el aparato digestivo de los lactantes. Aunque los adultos están expuestos a estos microorganismos en la dieta, *C. botulinum* es incapaz de sobrevivir en su intestino. Sin embargo, en ausencia de microorganismos intestinales competidores, el patógeno se puede establecer en el aparato digestivo de los lactantes. Esta entidad afecta de forma característica a los niños menores de 1 año (sobre todo de edades comprendidas entre 1 y 6 meses), y los síntomas son inespecíficos en su fase inicial (p. ej., estreñimiento, llanto débil o «fallo de medro»). Se puede desarrollar una enfermedad progresiva con parálisis flácida e insuficiencia respiratoria; sin embargo, la mortalidad de los casos demostrados de botulismo del lactante es muy baja (1-2%). Algunas muertes de niños que se atribuyen a otras causas (p. ej., síndrome de la muerte súbita del lactante) podrían deberse, en realidad, a casos de botulismo.

Caso clínico 30.5 Botulismo del lactante

En enero de 2003 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades describieron cuatro casos de botulismo del lactante (*MMWR* 52:24, 2003). A continuación, se describe uno de los casos. Un lactante de 10 semanas de vida con antecedentes de estreñimiento durante el primer mes fue ingresado en el hospital con dificultad para succionar y deglutir durante 2 días. El lactante estaba irritable y había perdido la expresión facial, además de tener debilidad muscular generalizada y estreñimiento. Se necesitó ventilación mecánica durante 10 días por insuficiencia respiratoria. El diagnóstico de botulismo del lactante se estableció a los 29 días de los primeros síntomas cuando se detectó *C. botulinum* productor de toxina de tipo B en los cultivos enriquecidos de las heces. El paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa contra el botulismo (BIG-IV) y recibió el alta totalmente recuperado a los 20 días. A diferencia del botulismo alimentario, el diagnóstico del botulismo del lactante se realiza identificando el microorganismo en las heces del niño.

Como su nombre indica, el **botulismo de las heridas** se desarrolla como consecuencia de la producción de toxina de *C. botulinum* en las heridas contaminadas. Aunque los síntomas de la enfermedad son idénticos a los de la infección transmitida por los alimentos, el período de incubación es generalmente más largo (4 días o más), y los síntomas del aparato digestivo son menos notorios.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico clínico de botulismo alimentario se confirma mediante la demostración de la actividad de la toxina en los alimentos implicados o en el suero, las heces o los jugos gástricos del paciente. El botulismo del lactante se confirma mediante la identificación de la toxina en las heces o el suero del niño o cultivando el microorganismo en las heces. El botulismo de las heridas se confirma detectando la toxina en el suero o la herida del paciente o cultivando el microorganismo de la herida. Es más probable encontrar actividad de la toxina en fases iniciales de la enfermedad. Ninguna prueba de detección de botulismo alimentario dispone de una sensibilidad mayor del 60%; por el contrario, la toxina se detecta en el suero de más del 90% de los lactantes aquejados de botulismo.

El aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras contaminadas por otros microorganismos (p. ej., heces, heridas) se puede potenciar mediante el calentamiento de la muestra durante 10 minutos a 80 °C con el propósito de destruir todas las bacterias no formadoras de esporas. El cultivo de la muestra calentada en medios de cultivo anaerobios enriquecidos hace posible la germinación de las esporas termorresistentes de *C. botulinum*. La demostración de la producción de toxina (la cual se suele llevar a cabo en laboratorios de salud pública) se debe hacer con un bioensayo de ratón. Este procedimiento consiste en la preparación de dos alícuotas de la cepa, mezclando una alícuota con la antitoxina, e inoculando por vía intraperitoneal cada una de las dos alícuotas en los animales. Si el tratamiento con la antitoxina confiere protección a los ratones, se confirma la actividad de la toxina. Se deben analizar muestras de los alimentos implicados, así como muestras de heces y del suero del paciente, con el fin de determinar la actividad de la toxina.

Tratamiento, prevención y control

Los pacientes con botulismo necesitan las siguientes medidas terapéuticas: 1) **soporte ventilatorio** adecuado; 2) eliminación del microorganismo del aparato digestivo mediante el uso de lavados gástricos y tratamiento con **metronidazol** o **penicilina,** y 3) la administración de la **antitoxina botulínica trivalente** contra las toxinas A, B y E para inactivar la toxina libre circulante en el torrente circulatorio. La ventilación adecuada es muy importante para disminuir la mortalidad. No se desarrollan concentraciones protectoras de anticuerpos después de la enfermedad, por lo que los pacientes siguen siendo vulnerables al botulismo.

La enfermedad se previene mediante la destrucción de las esporas de los alimentos (casi imposible por razones prácticas), al evitar la germinación de las esporas (al mantener los alimentos en un pH ácido o almacenados a una temperatura de 4 °C o menos) o por la destrucción de la toxina preformada (todas las toxinas del botulismo se inactivan al ser calentadas a una temperatura comprendida entre 60 y 100 °C durante 10 minutos). El botulismo del lactante se ha asociado al consumo de miel contaminada por esporas de *C. botulinum*, por lo que los niños menores de 1 año no deberían consumir este producto.

Otras especies de *Clostridium*

Se han asociado muchas otras especies de clostridios a enfermedades clínicamente significativas. Su virulencia se debe a su capacidad para sobrevivir a la exposición al oxígeno formando esporas y a la producción de muchas toxinas y enzimas diferentes. ***C. septicum*** (figs. 30.8 y 30.9) es un patógeno especialmente importante debido a que es una causa de mionecrosis no traumática y a menudo está presente en los pacientes con cáncer de colon silente, leucemia aguda o diabetes. Cuando existe una alteración de la integridad de la mucosa intestinal, y el organismo del paciente tiene una capacidad disminuida para desarrollar una respuesta inmunitaria eficaz contra el microorganismo, *C. septicum* se puede extender a los tejidos y proliferar rápidamente en el sitio, lo que produce gas y destrucción tisular (fig. 30.10). La mayoría de los pacientes tiene una evolución fulminante, y suelen fallecer entre 1 y 2 días después de la presentación inicial. ***C. sordellii*** está implicado en un síndrome del *shock* tóxico mortal asociado al parto natural o a los abortos provocados (caso clínico 30.6). ***C. tertium*** es otro clostridio importante que se suele aislar en muestras de tierra. Se ha asociado fundamentalmente a infecciones de las heridas traumáticas (p. ej., heridas de guerra, caídas que causan heridas contaminadas de tierra). Este microorganismo puede plantear un reto diagnóstico porque puede crecer en medios de cultivo de agar incubados en condiciones aerobias y parece ser gramnegativo. La identificación correcta se logra con el reconocimiento de las esporas y se determina que el microorganismo crece mejor en condiciones anaerobias.

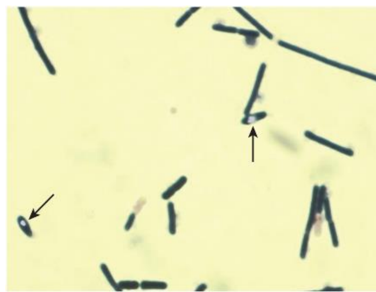


FIG. 30.8 *Clostridium septicum:* obsérvese la presencia de las esporas *(flechas)* en el interior de los bacilos.



FIG. 30.9 *Clostridium septicum:* obsérvese el crecimiento que «serpentea» *(flecha)* sobre la superficie de la placa de agar sangre. Este crecimiento rápido expansivo es también característico de la rápida progresión de la enfermedad en los pacientes infectados.

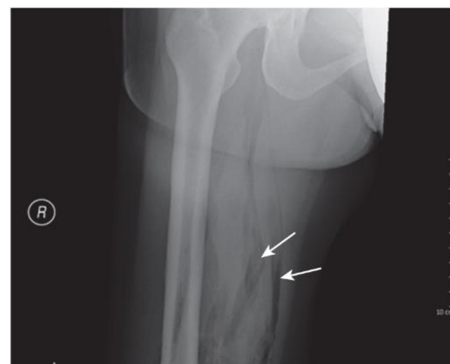


FIG. 30.10 Radiografía de la pierna de un paciente con necrosis muscular causada por *Clostridium septicum.* Obsérvese la presencia de gas alrededor del tejido *(flechas).*

Caso clínico 30.6 Síndrome del *shock* tóxico por *Clostridium sordellii* asociado a los abortos provocados

Se ha asociado el aborto provocado con un síndrome del *shock* tóxico mortal por *C. sordellii*. Esta es la descripción de la enfermedad (Fischer y cols., *N Engl J Med* 353:2352-2360, 2005). Una mujer de 22 años, previamente sana, se sometió a un aborto provocado con 200 mg de mifepristona oral seguidos de 800 µg de misoprostol vaginal. A los 5 días consultó en las urgencias de un hospital local por náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal intenso. Estaba afebril, con taquicardia y normotensa. Al día siguiente la taquicardia persistía (130-140 lpm) y desarrolló hipotensión (presión arterial 80/40 mmHg) y la diuresis disminuyó. Los hallazgos de laboratorio indicaron hemoconcentración con neutrofilia (reacción leucemoide) y acidosis metabólica grave. Se hizo una laparotomía de urgencia y se encontró edema generalizado en los órganos pélvicos y abdominales con presencia de 1 litro de líquido peritoneal seroso. La paciente falleció durante la cirugía, 23 horas después de la presentación inicial. El estudio histológico del útero mostró una extensa inflamación con formación de abscesos, edema, necrosis y hemorragia. Se encontraron numerosos bacilos grampositivos en el endometrio y se demostró ADN de *C. sordellii* en el tejido uterino mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa específica. La endometritis y el síndrome del *shock* tóxico por *C. sordellii* son una complicación infrecuente, pero bien descrita, del parto natural y el aborto provocado. Es típico que esta enfermedad siga un curso fulminante, sin fiebre y con hemoconcentración.

Bibliografía

Aronoff D. *Clostridium novyi, sordellii,* and *tetani:* mechanisms of disease. *Anaerobe*. 2013;24:98–101.

Bauer M, Kuijper E, van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1067–1079.

Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Contr Hosp Epidemiol*. 2010;31:431–455.

Curry S. Clostridium difficile. *Clin Lab Med*. 2010;30:329–342.

Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Eng J Med*. 2005;353:2352–2360.

Grass J, Gould L, Mahon B. Epidemiology of foodborne disease outbreaks caused by Clostridium perfringens, United States, 1998-2010. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10:131–136.

Kennedy CL, Smith DJ, Lyras D, et al. Programmed cellular necrosis mediated by the pore-forming α-toxin from *Clostridium septicum*. *PLoS Pathogens*. 2009;5: e1000516.

Lalli G, Bohnert S, Deinhardt K, et al. The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. *Trends Microbiol*. 2003;11:431–437.

Lessa F, Mu Y, Bamberg W, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Eng J Med*. 2015;372:825–834.

Lindstrom M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:298–314.

McCune V, Struthers J, Hawkey P. Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43:201–206.

Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T, et al. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. *PLoS Pathogens*. 2009;5:e1000626.

Stevens DL, Bryant AE. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl. 1):S93–S100.

Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:247–263.

Ziakas P, Zacharioudakis I, Zervou F, et al. Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *PLoS ONE*. 2015;10(2): e0117195.

Estudio de un caso y preguntas

Una mujer de 61 años con dolor en el lado izquierdo de la cara acudió al servicio de urgencias de un hospital comarcal. Era incapaz de abrir la boca debido al espasmo de los músculos faciales, y no había sido capaz de comer durante los 4 días previos debido a un intenso dolor en la mandíbula. El médico que la atendió observó trismo y sonrisa sardónica. La paciente refirió que 1 semana antes de la aparición de la sintomatología había sufrido una herida en un dedo del pie mientras caminaba por su jardín. Se había limpiado la herida y extraído los restos de madera, pero no había solicitado atención médica. Aunque había recibido vacunas antitetánicas cuando era una niña, no había recibido ninguna dosis de recuerdo desde que tenía 15 años. El diagnóstico de presunción fue de tétanos.

1. ¿Cómo se podría confirmar este diagnóstico?
2. ¿Cuál es la forma de tratamiento que se recomienda en esta paciente? ¿Debería esperar el tratamiento hasta que se disponga de los resultados de laboratorio? ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de esta paciente?
3. Compare los modos de acción de las toxinas de *C. tetani* y de *C. botulinum.*
4. ¿Qué factores de virulencia sintetiza *C. perfringens*?
5. ¿Qué enfermedades produce *C. perfringens*?
6. ¿Qué enfermedades produce *C. difficile*? ¿Por qué son difíciles de tratar las infecciones causadas por este microorganismo?

31: Bacterias anaerobias no formadoras de esporas

Una mujer de 36 años con retención urinaria, dolor pélvico y fiebre acudió al servicio de urgencias 6 días después de una extracción de ovocitos transvaginal y una transferencia de embriones por infertilidad de su marido. La tomografía computarizada mostraba abscesos pélvicos y tuboováricos multiloculados grandes. La mujer mejoró tras el drenaje de los abscesos y con tratamiento antibiótico. En la tinción de Gram del material del absceso apareció una mezcla polimicrobiana de bacterias grampositivas y gramnegativas, y en el cultivo se recuperaron bacterias aerobias y anaerobias.

1. ¿Cuál es la bacteria anaerobia más probable de esta infección?
2. ¿Qué es lo característico en relación con la mayoría de las infecciones por *Actinomyces*?
3. ¿Qué infecciones son las típicas por *Bacteroides fragilis*?
4. ¿Qué antibióticos suelen ser activos contra *B. fragilis*?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Bacteroides fragilis

Palabras clave

Bacilo pleomórfico gramnegativo, cápsula, formación de absceso, resistencia farmacológica.

Biología y virulencia

- Bacilo gramnegativo anaerobio pleomórfico.
- Rodeado de una cápsula de polisacárido.
- El lipopolisacárido es el principal componente de la pared celular pero carece de actividad de endotoxina.
- La cápsula de polisacárido es el principal factor de virulencia.
- La toxina metaloproteasa termolábil es responsable de la enfermedad diarreica.

Epidemiología

- Coloniza el aparato gastrointestinal de animales y seres humanos como miembro menor del microbioma; infrecuente o ausente en la orofaringe o el aparato genital en individuos sanos.
- Infecciones endógenas.

Enfermedades

- Se asocia a infecciones pleuropulmonares, intraabdominales, genitales y de piel y tejidos blandos, y se caracteriza por la formación de abscesos; bacteriemia.

Diagnóstico

- Tinción de Gram característica a partir de muestras clínicas.
- Crece rápidamente en cultivos incubados en condiciones anaerobias.
- Se identifica mediante pruebas bioquímicas, secuenciación génica y espectrometría de masas mediante desorción/ionización con láser asistida por matriz.

Tratamiento, prevención y control

- Resistente a penicilina y hasta el 25% de las cepas es resistente a clindamicina; sensibilidad uniforme a metronidazol y la mayoría de las cepas a carbapenémicos y piperacilina-tazobactam.

Tratamiento, prevención y control

- Resistente a penicilina y hasta el 25% de las cepas es resistente a clindamicina; sensibilidad uniforme a metronidazol y la mayoría de las cepas a carbapenémicos y piperacilina-tazobactam.

Los cocos y bacilos grampositivos anaerobios no formadores de esporas son un grupo heterogéneo de bacterias que forman la población bacteriana predominante de la piel y las superficies mucosas (tabla 31.1). Estos microorganismos son fundamentalmente patógenos oportunistas, suelen ocasionar infecciones endógenas y generalmente se aíslan de una microflora mixta de bacterias aerobias y anaerobias. Además, la mayoría de estos anaerobios es exigente desde el punto de vista nutricional y se desarrolla lentamente en los medios de laboratorio. Por tanto, el aislamiento y la identificación de las cepas individuales es difícil y suele llevar bastante tiempo. Por fortuna, el control y el tratamiento adecuado de la mayoría de las infecciones por estos microorganismos se puede basar en el conocimiento de que una flora mixta de microorganismos aerobios y anaerobios está presente en las muestras clínicas, y no son necesarios el aislamiento y la identificación de las especies que la componen. Una excepción a estas normas generales son las infecciones causadas por *Bacteroides fragilis*, un bacilo gramnegativo de crecimiento rápido que produce una enfermedad potencialmente mortal.

Tabla 31.1

Bacterias anaerobias no formadoras de esporas relevantes

Microorganismo	Origen histórico
COCOS ANAEROBIOS GRAMPOSITIVOS	
Anaerococcus	*an*, carente; *aer*, aire; *coccus*, baya o coco (coco anaerobio)
Atopobium	*atopos*, infrecuente; *bios*, vida
Finegoldia	Su nombre procede del microbiólogo estadounidense Sid Finegold
Micromonas	*micro*, diminuto; *monas*, célula (célula diminuta)
Peptoniphilus	*peptonum*, peptona; *philus*, amante (amante de las peptonas, fuente principal de energía)
Peptostreptococcus	*pepto*, cocinar o digerir (el estreptococo que digiere)
Schleiferella	Recibe su nombre del microbiólogo alemán K. H. Schleifer
BACILOS ANAEROBIOS GRAMPOSITIVOS	
Actinomyces	*aktinos*, rayo; *mykes*, hongos (hongos en forma de rayo, en referencia a la disposición radial de los filamentos en gránulos)
Bifidobacterium	*bifidus*, hendidura; *bakterion*, pequeña varilla (un pequeño bacilo bifurcado o en hendidura)
Cutibacterium	*cutis*, piel (bacteria cutánea)
Eubacterium	*eu*, bueno o beneficioso (un bacilo beneficioso, es decir, un bacilo que suele estar presente)
Lactobacillus	*lacto*, leche (bacilo de la leche; microorganismo aislado inicialmente en la leche; asimismo, el ácido láctico es el principal producto metabólico de la fermentación)
Mobiluncus	*mobilis*, capaz de moverse o ser activo; *uncus*, gancho (bacilo curvado móvil)
Propionibacterium	*propionicum*, ácido propiónico (el ácido propiónico es el principal producto metabólico de la fermentación)
COCOS ANAEROBIOS GRAMNEGATIVOS	
Veillonella	Recibe su nombre de A. Veillon, bacteriólogo francés que aisló este tipo de especie
BACILOS ANAEROBIOS GRAMNEGATIVOS	
Bacteroides	*bacter*, asta o varilla; *idus*, forma (forma de varilla)
Fusobacterium	*fusus*, huso; *bakterion*, varilla pequeña (bacilo pequeño con forma de huso)
Porphyromonas	*Porphyreos*, púrpura; *monas*, unidad (bacilos pigmentados)
Prevotella	Recibe su nombre del microbiólogo francés A. R. Prevot, pionero en la microbiología anaeróbica

Cocos grampositivos anaerobios

Antes, todos los cocos anaerobios con importancia clínica se incluían dentro del género *Peptostreptococcus*. Por desgracia, se asumía que estos microorganismos pertenecían a un único género según su morfología en la tinción de Gram y la incapacidad de desarrollarse en condiciones aerobias. Desde entonces se han aplicado algunos métodos más sofisticados, como la secuenciación genética, para reclasificar muchas de estas especies en nuevos géneros. A pesar de que algunos cocos anaerobios están dotados de una mayor capacidad de virulencia que otros y ciertas especies se asocian a enfermedades específicas, la identificación específica de los distintos géneros suele resultar innecesaria y el conocimiento de que los cocos anaerobios se asocian a una infección suele ser suficiente.

Los cocos grampositivos anaerobios colonizan normalmente la cavidad bucal, el aparato digestivo, el aparato genitourinario y la piel. Causan infecciones cuando se diseminan desde estas localizaciones hasta lugares que normalmente son estériles. Por ejemplo, las bacterias que colonizan las vías respiratorias superiores pueden producir sinusitis e infecciones pleuropulmonares; las bacterias del intestino provocan infecciones intraabdominales; las bacterias del aparato genitourinario pueden causar endometritis, abscesos pélvicos y salpingitis; las bacterias de la piel pueden ocasionar celulitis e infecciones de tejidos blandos, y las bacterias que invaden el torrente circulatorio pueden diseminarse a los huesos y los órganos sólidos (fig. 31.1).

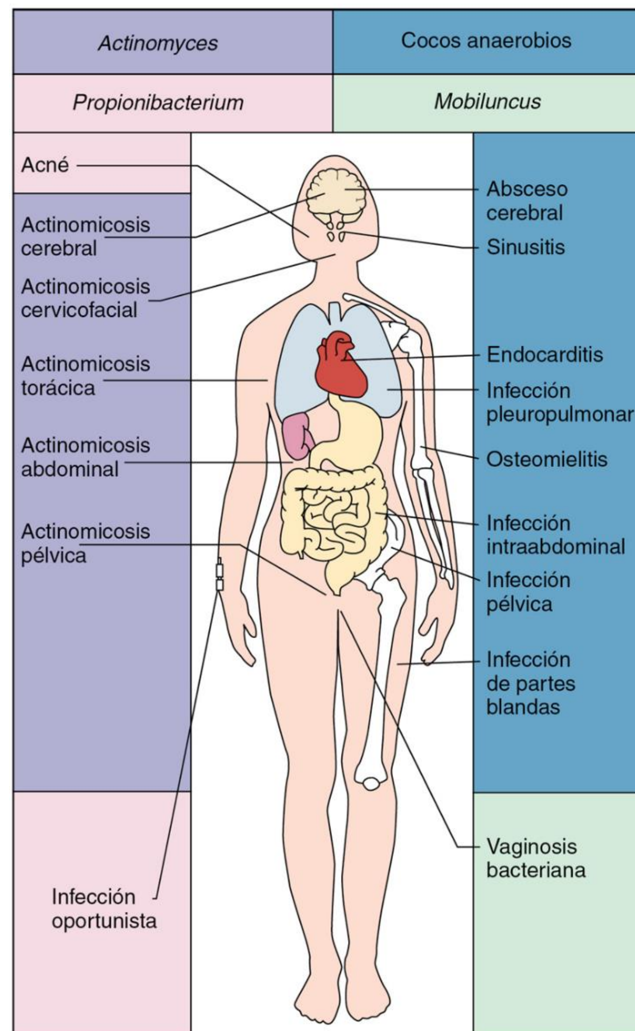


FIG. 31.1 Enfermedades que se asocian a cocos anaerobios, *Actinomyces*, *Propionibacterium* y *Mobiluncus*; estos tres últimos representan bacilos grampositivos anaerobios no formadores de esporas.

La confirmación analítica de las infecciones por bacterias anaerobias se complica debido a los tres factores siguientes: 1) se debe tener cuidado para evitar la contaminación de las muestras clínicas por los anaerobios que normalmente colonizan la piel y las superficies mucosas; 2) las muestras que se recogen se deben transportar en un contenedor libre de oxígeno para evitar la muerte de los microorganismos, y 3) las muestras se deben cultivar en una atmósfera anaerobia en medios enriquecidos durante un período prolongado (de 5 a 7 días). Además,

algunas de las especies de estafilococos y de estreptococos tan solo son capaces de crecer inicialmente en una atmósfera anaerobia y pueden confundirse con cocos anaerobios. Sin embargo, estos microorganismos finalmente crecen bien en aire complementado con dióxido de carbono (CO_2) al 10%, por lo que no se pueden clasificar como anaerobios.

Por lo general, los cocos anaerobios son sensibles a las **penicilinas** y los **carbapenémicos** (como imipenem, meropenem, ertapenem); tienen una sensibilidad intermedia a las cefalosporinas de amplio espectro, la clindamicina, la eritromicina y las tetraciclinas; y son resistentes a los aminoglucósidos (como lo son todos los anaerobios). El tratamiento específico generalmente está indicado en las infecciones monomicrobianas; sin embargo, y debido a que la mayoría de las infecciones por estos microorganismos son de carácter polimicrobiano, se suele instaurar un tratamiento de amplio espectro contra bacterias tanto aerobias como anaerobias.

Bacilos grampositivos anaerobios

Los bacilos grampositivos que no forman esporas configuran un grupo heterogéneo de bacterias anaerobias facultativas o anaerobias estrictas que colonizan la piel y las superficies mucosas (tabla 31.2, v. también tabla 31.1). *Actinomyces, Mobiluncus, Lactobacillus* y *Cutibacterium (Propionibacterium)* son patógenos oportunistas bien conocidos, mientras que los miembros de los géneros *Bifidobacterium* y *Eubacterium* se pueden aislar en las muestras clínicas pero rara vez causan enfermedad en el ser humano.

Tabla 31.2

Bacilos grampositivos anaerobios no formadores de esporas

Microorganismo	Enfermedad humana
Género *Actinomyces*	Infecciones bucales localizadas, actinomicosis (cervicofacial, torácica, abdominal, pélvica, sistema nervioso central)
Género *Cutibacterium (Propionibacterium)*	Acné, canaliculitis lagrimal, infecciones oportunistas
Género *Mobiluncus*	Vaginosis bacteriana, infecciones oportunistas
Género *Lactobacillus*	Endocarditis, infecciones oportunistas
Género *Eubacterium*	Infecciones oportunistas
Género *Bifidobacterium*	Infecciones oportunistas

Actinomyces

Los microorganismos pertenecientes al género *Actinomyces* son bacilos grampositivos anaerobios facultativos o anaerobios estrictos. No son ácido-alcohol resistentes (en contraposición a las especies de *Nocardia* de morfología semejante), crecen lentamente en cultivos y suelen producir **infecciones crónicas que se desarrollan con lentitud.** En las muestras clínicas o cuando se aíslan en cultivo forman habitualmente unos delicados filamentos o hifas (parecidos a los de los hongos) (fig. 31.2). No obstante, estos microorganismos son bacterias verdaderas debido a que carecen de mitocondrias y membrana nuclear, se reproducen por fisión y se inhiben con penicilina, pero no con los antibióticos antifúngicos. Se han descrito más de 50 especies y subespecies, y muchas de ellas se han implicado en enfermedades del ser humano; sin embargo, muchas cepas probablemente se identificaron erróneamente antes de que estuviesen disponibles las técnicas de secuenciación génica y de espectrometría de masas. Independientemente de esto, suele bastar con la identificación hasta el nivel de género.

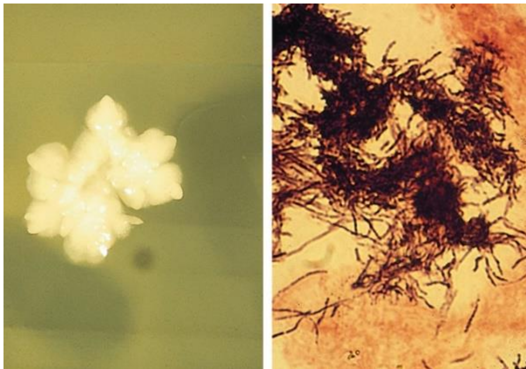


FIG. 31.2 Colonias macroscópicas *(izquierda)* y tinción de Gram *(derecha)* de *Actinomyces*.

Los actinomicetos colonizan las vías respiratorias superiores, el aparato digestivo y el aparato genital femenino. Estas bacterias normalmente no están presentes en la superficie cutánea. Los microorganismos tienen un bajo potencial de virulencia, y únicamente provocan enfermedad cuando las barreras mucosas normales se alteran por traumatismos, cirugía o infección. Las infecciones causadas por *Actinomyces* son **endógenas,** sin indicios de propagación de una persona a otra o de enfermedad originada en una fuente exógena.

La enfermedad clásica producida por los actinomicetos se conoce como **actinomicosis** (en concordancia con la creencia inicial de estos microorganismos como hongos o «micosis»). La actinomicosis se caracteriza por el desarrollo de lesiones granulomatosas crónicas que se tornan supurativas y dan lugar a abscesos conectados entre sí mediante fístulas. En los abscesos y en los tractos fistulosos se constata con frecuencia la presencia de colonias macroscópicas de microorganismos que remedan granos de arena. Estas colonias, llamadas **gránulos de azufre** por su aspecto amarillo o naranja, son masas de microorganismos filamentosos unidos entre sí por fosfato de calcio (fig. 31.3). Las zonas de supuración se rodean de un tejido fibroso de granulación, lo que confiere una consistencia dura o leñosa a la superficie que recubre los tejidos afectados.

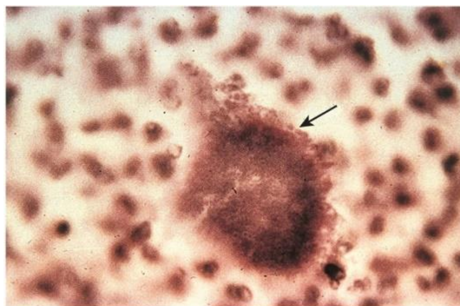


FIG. 31.3 Gránulo de azufre recogido de una fístula de un paciente con actinomicosis. Se observan los delicados bacilos filamentosos *(flecha)* en la periferia del gránulo aplastado.

La mayoría de las infecciones por *Actinomyces* son infecciones **cervicofaciales** que afectan a individuos con una higiene bucodental deficiente, o bien a aquellas personas que han sido sometidas a un procedimiento dental invasivo o a un traumatismo bucal (fig. 31.4). En estos pacientes, los microorganismos que están presentes en la cavidad bucal invaden los tejidos enfermos e inician el proceso infeccioso. La enfermedad puede presentarse como una infección piógena aguda o como un cuadro de evolución lenta y relativamente indoloro. El hallazgo de inflamación tisular con fibrosis y cicatrización, así como la aparición de fístulas de drenaje a lo largo del ángulo de la mandíbula y del cuello, debe alertar al médico de la posibilidad de actinomicosis. Los síntomas de la **actinomicosis torácica** son inespecíficos. Se pueden formar abscesos en el tejido pulmonar en la etapa inicial del proceso, y posteriormente diseminarse a los tejidos adyacentes conforme la enfermedad progresa. La **actinomicosis abdominal** se puede extender por todo el abdomen, y podría llegar a afectar a casi cualquier órgano. La **actinomicosis pélvica** puede aparecer como una forma relativamente benigna de vaginitis o, más frecuentemente, puede provocar una notable destrucción de tejidos, con formación de abscesos tuboováricos u obstrucción ureteral (fig. 31.5; caso clínico 31.1). La manifestación más frecuente de la **actinomicosis del sistema nervioso central** es un absceso cerebral solitario, pero también se pueden observar meningitis, empiema subdural y abscesos epidurales. Se ha descrito actinomicosis en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, que se manifiesta como enfermedad febril inespecífica.



FIG. 31.4 Paciente aquejado de actinomicosis cervicofacial. Se observa la presencia de una fístula que drena *(flecha)*.



FIG. 31.5 Las especies de *Actinomyces* pueden colonizar la superficie de los cuerpos extraños, como los dispositivos intrauterinos, lo que lleva a la aparición de una actinomicosis pélvica. (De Smith, E., 1982. En: Lambert, H., Farrar, W. [eds.]. *Infectious Diseases Illustrated*. Gower, London, UK.)

Caso clínico 31.1 Actinomicosis pélvica

Quercia y cols. (*Med Mal Infect* 36:393-395, 2006) describieron la presentación clásica de una actinomicosis pélvica asociada a un dispositivo intrauterino (DIU). La paciente era una mujer de 41 años que consultó por un dolor abdominal y pélvico de 5 meses de evolución, con adelgazamiento, malestar y una secreción vaginal amarillenta. Desde 1994 estaba empleando un DIU, que fue extraído en junio de 2004. Los síntomas comenzaron al poco tiempo de retirarle el DIU. La tomografía computarizada mostró una gran masa pélvica que afectaba a las trompas de Falopio y numerosos abscesos hepáticos. Se realizó una biopsia quirúrgica y se encontró *Actinomyces* en el cultivo. La paciente fue sometida a un desbridamiento quirúrgico y recibió tratamiento con penicilina oral durante 1 año. Este episodio ilustra la naturaleza crónica de la actinomicosis y la necesidad de drenaje quirúrgico y tratamiento antibiótico a largo plazo.

La confirmación en el laboratorio de la actinomicosis resulta, a menudo, complicada. Se debe tener cuidado durante la recogida de las muestras clínicas con el fin de evitar su contaminación por especies de *Actinomyces* que forman parte de la población bacteriana normal de las superficies mucosas. Puesto que los microorganismos se concentran en los gránulos de azufre y escasean en los tejidos afectados, se debe recoger una gran cantidad de tejido o de pus. Si se detectan gránulos de azufre en una fístula o en un tejido, el gránulo se debe aplastar entre dos portaobjetos de cristal para ser teñido y observado al microscopio. Se puede apreciar la presencia de bacilos grampositivos delgados y ramificados en la periferia de los gránulos (fig. 31.3). Los actinomicetos son exigentes y crecen lentamente en condiciones anaerobias; el aislamiento de estas bacterias puede requerir un período de incubación de 2 o más semanas. Las colonias son blancas y tienen una superficie en forma de cúpula que se puede tornar irregular después de la incubación durante 1 semana o más, lo que recuerda a la parte superior de una muela (fig. 31.6). La recuperación de actinomicetos a partir de hemocultivos se debe evaluar de manera cuidadosa. La mayoría de las cepas representa una bacteriemia temporal carente de significación procedente de la bucofaringe o el aparato digestivo.



FIG. 31.6 Aspecto de muela de *Actinomyces israelii* tras un período de incubación de 1 semana. La morfología de las colonias sirve para recordar que las bacterias se suelen encontrar en la boca.

El tratamiento de la actinomicosis implica la combinación del drenaje de un absceso localizado o el **desbridamiento quirúrgico** de los tejidos afectados y la administración prolongada de antibióticos. Las especies pertenecientes al género *Actinomyces* son sensibles a la **penicilina** (que se considera el antibiótico de elección), los carbapenémicos, los macrólidos y la clindamicina. La mayoría de las especies son resistentes al metronidazol y las tetraciclinas tienen una actividad variable. Se debe sospechar la existencia de un foco sin drenaje en los pacientes que no parecen responder al tratamiento prolongado (de 4 a 12 meses). La respuesta clínica suele ser buena incluso en los pacientes que han sufrido una destrucción extensa de los tejidos. El mantenimiento de una buena higiene bucodental y el uso de la profilaxis antibiótica adecuada cuando se realizan maniobras invasivas en la cavidad bucal o en el tubo digestivo pueden disminuir el riesgo de estas infecciones.

Lactobacillus

Las especies de *Lactobacillus* son bacilos anaerobios facultativos o anaerobios estrictos. Se encuentran formando parte de la flora normal de la cavidad bucal, el estómago, el intestino y el aparato genitourinario. Los microorganismos se suelen aislar de las muestras de orina y en los hemocultivos. Debido a que los lactobacilos son los microorganismos más frecuentes en la uretra, su recuperación en los urocultivos procede invariablemente de la contaminación de la muestra, incluso cuando está presente un número elevado de microorganismos. La razón de que los lactobacilos rara vez produzcan infecciones en el aparato urinario es su incapacidad para crecer en la orina. La invasión del torrente sanguíneo tiene lugar en cualquiera de las tres situaciones siguientes: 1) **bacteriemia transitoria** de origen genitourinario (p. ej., después del parto o de una intervención ginecológica); 2) **endocarditis** (caso clínico 31.2), y 3) **septicemia oportunista** en un paciente inmunodeprimido. Las cepas de lactobacilos se utilizan como probióticos y se han asociado de forma ocasional con septicemia, más frecuentemente en los pacientes inmunodeprimidos.

Caso clínico 31.2 Endocarditis por *Lactobacillus*

La siguiente es una descripción clásica de una endocarditis por *Lactobacillus* (Salvana y Frank, *J Infect* 53:5-10, 2006). Una mujer de 62 años fue ingresada por fibrilación auricular y una historia de 2 semanas de evolución de síntomas seudogripales. La paciente se había sometido a intervenciones odontológicas 4 semanas antes del ingreso y no tomó profilaxis antibiótica, a pesar de los antecedentes de fiebre reumática en la infancia con el consiguiente prolapso de la válvula mitral con insuficiencia valvular. A la exploración la paciente estaba afebril, taquicárdica y con taquipnea leve. La exploración cardiológica puso de manifiesto un soplo sistólico. Se obtuvieron tres hemocultivos y en todos ellos creció *Lactobacillus acidophilus*. La paciente fue tratada con una combinación de penicilina y gentamicina durante un total de 6 semanas, y se recuperó por completo. Este caso ilustra la necesidad de antibioterapia profiláctica durante las intervenciones odontológicas en pacientes con lesiones de base en las válvulas cardíacas y también la necesidad de emplear un tratamiento combinado para conseguir tratar con éxito las infecciones graves producidas por lactobacilos.

El tratamiento de la endocarditis y de las infecciones oportunistas es difícil debido a que los lactobacilos son resistentes a la vancomicina (un antibiótico que suele ser activo contra las bacterias grampositivas) y son inhibidos, aunque no destruidos, por otros antibióticos. Para lograr una actividad bactericida es preciso administrar una combinación de **penicilina y un aminoglucósido.**

Mobiluncus

Los miembros del género *Mobiluncus* son bacilos gramvariables o gramnegativos anaerobios estrictos de morfología curvada con extremos afilados. A pesar de su aspecto en la tinción de Gram (fig. 31.7), se clasifican como bacilos grampositivos debido a que: 1) poseen una pared celular grampositiva; 2) carecen de endotoxina, y 3) son sensibles a la vancomicina, la clindamicina, la eritromicina y la ampicilina, pero resistentes a la colistina. Los microorganismos son exigentes desde el punto de vista nutricional, y crecen lentamente incluso en medios enriquecidos complementados con suero de conejo o de caballo. De las dos especies de *Mobiluncus*, ***M. curtisii*** no se suele encontrar en la vagina de las mujeres sanas, pero es abundante en las mujeres con **vaginosis bacteriana** (vaginitis). Su aspecto microscópico constituye un marcador útil de esta entidad, pero no está clara la función precisa de estos microorganismos en la patogenia de la vaginosis bacteriana.

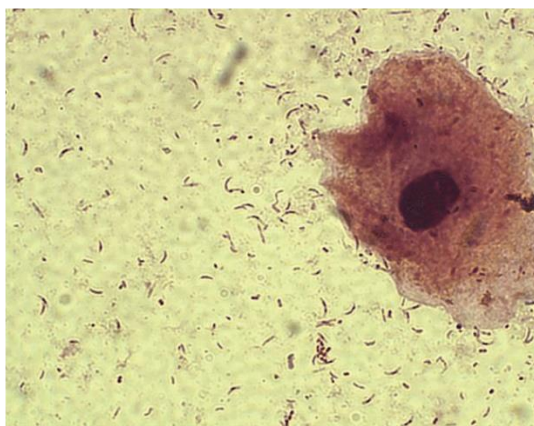


FIG. 31.7 Tinción de Gram de *Mobiluncus*. Las células bacterianas son curvadas y poseen extremos puntiagudos.

Cutibacterium (Propionibacterium)

En 2016, el nombre *Propionibacterium* se cambió a *Cutibacterium*. Ambos nombres suelen encontrarse en la literatura y, debido a que la especie más frecuente *(C. acnes)* es la bacteria responsable del acné y de infecciones oportunistas (caso clínico 31.3), ambos nombres se usan en esta edición de *Microbiología médica*. Las cutibacterias son bacilos grampositivos pequeños que se disponen generalmente en cadenas cortas o en agregados (fig. 31.8). Se suelen encontrar en la piel (en contraposición con *Actinomyces*), la conjuntiva, el oído externo, la bucofaringe y el aparato genital femenino. Las cutibacterias se aíslan también con frecuencia en los hemocultivos, pero este hallazgo suele ser una contaminación por bacterias colonizadoras de la piel que recubre el punto de venopunción.

Caso clínico 31.3 Derivación infectada por *Cutibacterium (Propionibacterium)*

Chu y cols. (*Neurosurgery* 49:717-720, 2001) publicaron tres casos de infecciones del sistema nervioso central por *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*. El siguiente paciente ilustra los problemas que plantea este microorganismo. Una mujer de 38 años con una hidrocefalia congénita consultó por una historia de reducción del nivel de conciencia de 1 semana de evolución, con cefalea y vómitos. Se había sometido a la colocación de numerosas derivaciones ventriculoperitoneales previas, la última 5 años antes de este episodio. La paciente estaba afebril y no tenía meningismo, pero estaba somnolienta y solo respondía a estímulos profundos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) recogido de la derivación no contenía eritrocitos, pero mostraba 55 leucocitos; la proteinorraquia estaba aumentada y la glucorraquia levemente reducida. La tinción de Gram demostró bacilos grampositivos pleomórficos y el cultivo para anaerobios del LCR identificó crecimiento de *P. acnes*. Tras 1 semana de tratamiento con penicilina a dosis altas, el LCR seguía siendo positivo en el Gram y el cultivo. La paciente fue intervenida quirúrgicamente y se retiraron todos los cuerpos extraños, y se repitió el tratamiento con penicilina durante otras 10 semanas más. Esta paciente demuestra la naturaleza crónica y relativamente asintomática de la enfermedad, la necesidad de eliminar la derivación y otros cuerpos extraños y de tratar a los pacientes durante un período de tiempo prolongado.

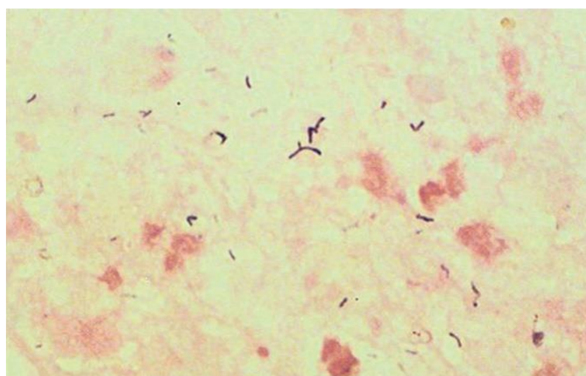


FIG. 31.8 Tinción de Gram de *Cutibacterium (Propionibacterium)* en un hemocultivo.

La función principal de *P. acnes* en el acné radica en la estimulación de la respuesta inflamatoria. La producción de péptidos de bajo peso molecular por parte de las bacterias que subsisten en los folículos sebáceos atrae a los leucocitos. Se fagocitan las bacterias, lo que va seguido de la liberación de enzimas hidrolíticas (lipasas, proteasas, neuraminidasa y hialuronidasa) que estimulan una respuesta inflamatoria localizada.

Las cutibacterias pueden desarrollarse en la mayoría de los medios de cultivo, aunque puede llevar entre 2 y 5 días que se haga evidente el crecimiento. Se debe tener cuidado para evitar la contaminación de las muestras por los microorganismos que normalmente se encuentran en la piel. La significación del aislamiento de una cepa se debe interpretar teniendo en cuenta la presentación clínica (p. ej., un catéter u otro cuerpo extraño puede servir de foco para estos patógenos oportunistas).

El acné no está relacionado con la eficacia de la limpieza de la piel, debido a que las lesiones se forman en el interior de los folículos sebáceos. Por este motivo, el acné se trata fundamentalmente mediante la aplicación tópica de peróxido de benzoílo y de antibióticos. Algunos antibióticos, como la eritromicina y la clindamicina, han demostrado ser eficaces para el tratamiento.

Bifidobacterium y *Eubacterium*

Los géneros Bifidobacterium y *Eubacterium* se encuentran con frecuencia en la bucofaringe, el intestino grueso y la vagina. Estas bacterias se pueden aislar en las muestras clínicas, pero tienen un potencial de virulencia muy bajo y generalmente representan una contaminación carente de significación clínica. La confirmación de su implicación etiológica en una infección exige el aislamiento repetido en abundante cantidad en un gran número de muestras y la ausencia de otros microorganismos patógenos.

Cocos anaerobios gramnegativos

Los cocos anaerobios gramnegativos se aíslan rara vez en las muestras clínicas, salvo cuando están presentes como contaminantes. Los miembros del género *Veillonella* son los anaerobios predominantes en la orofaringe, pero representan menos del 1% de todas las cepas anaerobias aisladas en las muestras clínicas. El resto de cocos anaerobios rara vez se aíslan.

Bacilos anaerobios gramnegativos

Los bacilos anaerobios gramnegativos más importantes son los géneros *Bacteroides, Fusobacterium, Porphyromonas* y *Prevotella* (v. tabla 31.1). Estos anaerobios son las bacterias predominantes en la mayoría de las superficies mucosas, superando a las bacterias aerobias por 10 o por 1.000. A pesar de la abundancia y diversidad de estas bacterias, la mayoría de las infecciones se deben a un número relativamente escaso de especies (tabla 31.3).

Tabla 31.3

Bacterias anaerobias gramnegativas predominantes responsables de enfermedad en el ser humano

Infección	Bacteria
Cabeza y cuello	*Bacteroides ureolyticus*
	Fusobacterium nucleatum
	F. necrophorum
	Porphyromonas asaccharolytica
	P. gingivalis
	Prevotella intermedia
	P. melaninogenica
Intraabdominal	*Bacteroides fragilis*
	B. thetaiotaomicron
	P. melaninogenica
Ginecológica	*B. fragilis*
	P. bivia
	P. disiens
Piel y tejidos blandos	*B. fragilis*

Bacteriemia	*B. fragilis*
	B. thetaiotaomicron
	Género *Fusobacterium*

El género *Bacteroides* está compuesto de más de 100 especies y subespecies, y *B. fragilis* es el miembro más importante de este género. Una característica común a la mayoría de las especies del género *Bacteroides* es que su crecimiento es estimulado por la bilis. Las especies de *Bacteroides* tienen un tamaño y una forma pleomórficas y se parecen a una población mixta de microorganismos en una tinción de Gram examinada casualmente (fig. 31.9). Otros bacilos anaerobios gramnegativos pueden ser muy pequeños (p. ej., *Porphyromonas*, *Prevotella*) o elongados (p. ej., *Fusobacterium;* fig. 31.10). La mayoría de los anaerobios gramnegativos se tiñe débilmente con la tinción de Gram, de modo que las muestras teñidas deben examinarse con cautela. Aunque *B. fragilis* crece rápidamente en el cultivo, el resto de bacilos anaerobios gramnegativos son exigentes y puede que los cultivos deban incubarse durante 3 días o más antes de que puedan detectarse bacterias.

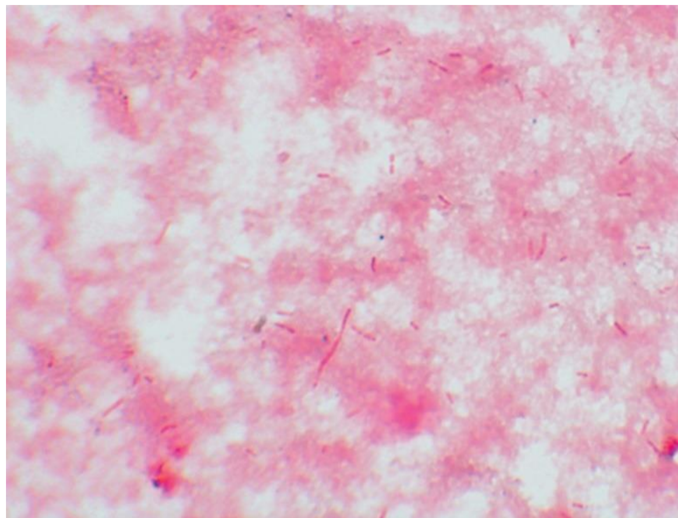


FIG. 31.9 *Bacteroides fragilis*. Los microorganismos aparecen como bacilos gramnegativos pleomórficos que se tiñen poco.

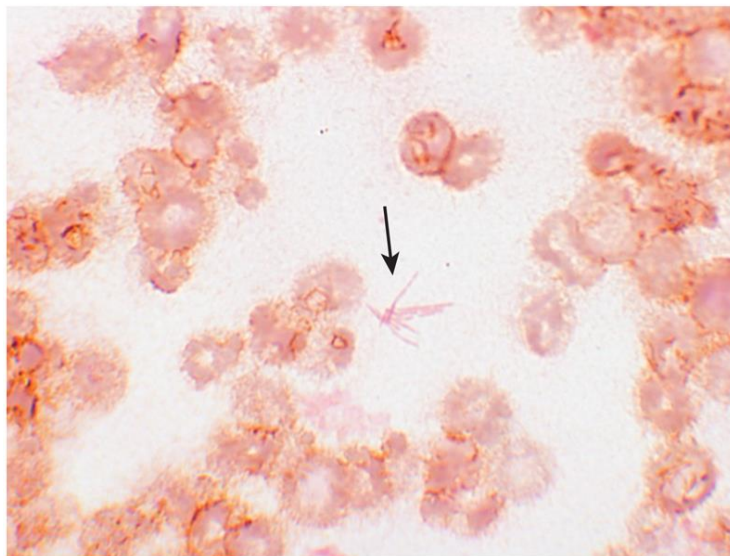


FIG. 31.10 *Fusobacterium nucleatum*. Los microorganismos *(flecha)* son delgados, se tiñen débilmente y tienen un aspecto elongado con extremos fusiformes.

Fisiología y estructura

Bacteroides tiene la típica estructura de pared celular de los gramnegativos, que puede estar rodeada de una **cápsula polisacárida.** Uno de los componentes principales de la pared celular es un lipopolisacárido (LPS) de superficie. A diferencia de las moléculas de LPS en los bacilos gramnegativos aerobios, el LPS de *Bacteroides* posee una actividad de endotoxina nula o mínima. Esto se debe a que el componente de lípido A del LPS carece de grupos fosfato en los residuos de glucosamina y que el número de ácidos grasos unidos a los aminoazúcares está reducido; ambos factores guardan relación con la pérdida de actividad endotóxica.

Patogenia e inmunidad

B. fragilis, otras especies de *Bacteroides* y *Porphyromonas gingivalis* pueden adherirse a las células epiteliales y a las moléculas extracelulares (p. ej., fibrinógeno, fibronectina, lactoferrina) mediante fimbrias. Las fimbrias de *P. gingivalis* también son importantes para inducir la expresión de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina (IL) 1β. Las cepas de *B. fragilis* y *Prevotella melaninogenica* también pueden adherirse a las superficies peritoneales con más eficacia que otros anaerobios porque su superficie está cubierta de una cápsula polisacárida. Esta cápsula también es antifagocítica, similar a otras cápsulas bacterianas, y representa el principal factor de virulencia de *B. fragilis*. Los ácidos grasos de cadena corta (p. ej., ácido succínico) producidos durante el metabolismo anaerobio inhiben la fagocitosis y la destrucción intracelular. Finalmente, algunas cepas de *Porphyromonas* y *Prevotella* producen proteasas que degradan las inmunoglobulinas.

En general, los anaerobios capaces de causar enfermedad pueden tolerar la exposición al oxígeno. Muchas especies patógenas producen catalasa y superóxido dismutasa, que inactivan el peróxido de hidrógeno y los radicales de superóxido libre (O_2^-), respectivamente.

Las cepas de *B. fragilis* enterotoxigénicas que causan enfermedad diarreica producen una **toxina metaloproteasa de zinc termolábil (toxina de *B. fragilis*).** Esta toxina provoca cambios morfológicos del epitelio intestinal a través de una reordenación de la actina F, con la consiguiente estimulación de la secreción de cloro y la pérdida de líquido. La enterotoxina también induce la secreción de IL-8 por parte de las células epiteliales intestinales, contribuyendo de este modo a los daños inflamatorios del epitelio.

Epidemiología

Como ya se ha mencionado, los anaerobios colonizan el cuerpo humano en gran número (estabilizando la flora bacteriana residente), impiden la colonización por parte de microorganismos patógenos procedentes de fuentes externas, facilitan la digestión de los alimentos y estimulan la inmunidad del huésped. Estos microorganismos protectores normales solamente producen enfermedad cuando se desplazan desde sus nichos endógenos hasta focos normalmente estériles. De este modo, el microorganismo en la flora autóctona es capaz de propagarse mediante traumatismos o enfermedades desde superficies colonizadas normalmente hasta tejidos o líquidos estériles.

Como cabría esperar, las infecciones endógenas se caracterizan por la presencia de una mezcla polimicrobiana de microorganismos. No obstante, es importante tener en cuenta que la mezcla de microorganismos que aparece en superficies mucosas sanas difiere de la mezcla en los tejidos enfermos. Los estudios de la población microbiana, o **microbioma,** de superficies mucosas sanas muestran una mezcla compleja de numerosas especies de bacterias. En los estados patológicos, la mezcla cambia a menos diversidad (es decir, están representadas menos especies) y predominan los microorganismos de mayor relevancia clínica. Por ejemplo, *B. fragilis* se asocia a menudo a infecciones pleuropulmonares, intraabdominales y genitales. Sin embargo, el patógeno constituye menos del 1% de la flora colónica y rara vez se aísla de la orofaringe o del aparato genital de personas sanas, a menos que se usen técnicas sumamente selectivas.

Enfermedades clínicas

Infecciones del aparato respiratorio

Casi en la mitad de las infecciones crónicas de los senos y los oídos, y en la práctica totalidad de las infecciones periodontales, actúa una mezcla de anaerobios gramnegativos, y *Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium* y *Bacteroides* no *fragilis* son las cepas que se aíslan con más frecuencia. Los anaerobios se asocian menos a infecciones de vías respiratorias bajas, a no ser que haya un antecedente de aspiración de secreciones bucales.

Abscesos cerebrales

Las infecciones anaeróbicas del cerebro se asocian normalmente a un antecedente de sinusitis u otitis crónica. Dicho antecedente se confirma mediante pruebas radiológicas o por la extensión directa al cerebro. Una causa menos frecuente de dichas infecciones es la propagación bacteriémica desde un foco pulmonar. En este caso suele haber múltiples abscesos. Los anaerobios más habituales en estas infecciones polimicrobianas cerebrales son especies de *Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* (así como *Peptostreptococcus* y otros cocos aerobios y anaerobios).

Infecciones intraabdominales

A pesar de la diversidad de la población de bacterias que colonizan el aparato digestivo, son relativamente escasas las especies que se asocian a infecciones intraabdominales. Los anaerobios se recuperan en la práctica totalidad de las infecciones, y *B. fragilis* es el microorganismo más frecuente (fig. 31.11). Otros anaerobios importantes son *B. thetaiotaomicron* y *P. melaninogenica*, así como cocos grampositivos aerobios y anaerobios.



FIG. 31.11 Abscesos hepáticos causados por *Bacteroides fragilis*.

Infecciones ginecológicas

Las mezclas de anaerobios suelen ser responsables de infecciones del aparato genital femenino (p. ej., vaginitis, enfermedad pélvica inflamatoria, endometritis, infecciones de heridas quirúrgicas). Aunque pueden aislarse varios anaerobios en pacientes con dichas infecciones, los más importantes son *P. bivia* y *P. disiens; B. fragilis* suele ser el responsable de la formación de abscesos.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Aunque las bacterias gramnegativas anaerobias no forman parte de la flora normal de la piel (a diferencia de *Peptostreptococcus* y *Cutibacterium [Propionibacterium]*), pueden introducirse mediante una mordedura o a través de la contaminación de una superficie traumatizada. En algunos casos, los microorganismos simplemente colonizan una herida sin producir enfermedad; en otros casos, la colonización puede progresar con rapidez hasta una enfermedad de riesgo vital, como la mionecrosis (fig. 31.12). *B. fragilis* es el microorganismo que suele asociarse con más frecuencia a una enfermedad relevante (caso clínico 31.4).

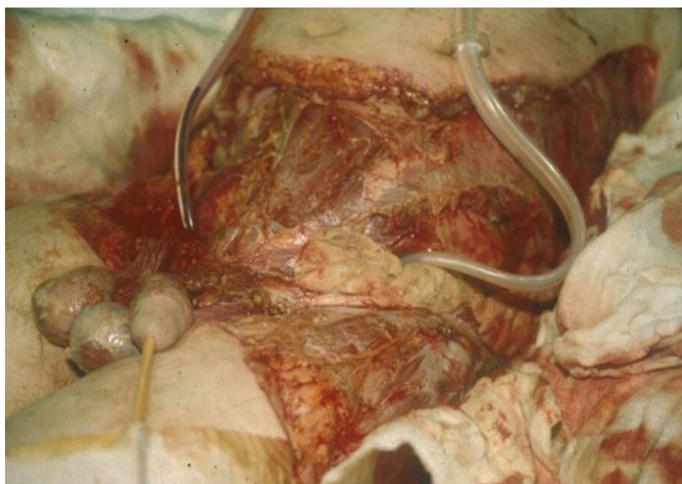


FIG. 31.12 Infección polimicrobiana sinérgica de *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios. La infección comenzó en el escroto y se propagó rápidamente en dirección cefálica hasta el tronco y distal hacia los muslos, con una mionecrosis extensa.

Caso clínico 31.4 Fascitis necrosante retroperitoneal

Pryor y cols. (*Crit Care Med* 29:1071-1073, 2001) describieron el desafortunado caso de un paciente con fascitis polimicrobiana. Un hombre de 38 años con una historia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de 10 años de evolución se sometió a una hemorroidectomía no complicada. Durante los 5 días siguientes desarrolló dolor en el muslo y las nalgas, así como náuseas y vómitos. En el momento en el que acudió al hospital su frecuencia cardíaca era de 120 latidos/minuto, la presión arterial era de 120/60 mmHg, la frecuencia respiratoria era de 22 respiraciones/minuto y presentaba fiebre de 38,5 °C. La exploración física reveló un eritema extenso alrededor del foco quirúrgico, el flanco, los muslos y la pared abdominal. Se observó la presencia de gas en los tejidos subyacentes a la zona del eritema que se extendía a la parte superior del tórax. En el momento de la cirugía se apreciaron áreas extensas de necrosis tisular y exudados marronáceos malolientes. Fue necesario realizar varias intervenciones para desbridar intensamente los tejidos afectados. En los cultivos obtenidos en el momento de la cirugía creció una mezcla de microorganismos aerobios y anaerobios, con predominio de *Escherichia coli*, estreptococos β-hemolíticos y *Bacteroides fragilis*. Este caso clínico ilustra las complicaciones potenciales de la cirugía rectal: destrucción tisular, etiología polimicrobiana con *B. fragilis* como el microorganismo predominante y tejido necrótico maloliente con producción de gas.

Bacteriemia

Antiguamente, los anaerobios eran responsables de más del 20% de todos los casos clínicamente relevantes de bacteriemia; sin embargo, en la actualidad suponen la causa de menos del 5% de estas infecciones. La menor incidencia de enfermedad no se comprende del todo, pero probablemente pueda atribuirse a la generalización en el uso de antibióticos de amplio espectro con actividad contra anaerobios. *B. fragilis* es el anaerobio que se aísla con más frecuencia en los hemocultivos positivos clínicamente significativos.

Gastroenteritis

Las cepas de *B. fragilis* productor de enterotoxina pueden producir diarrea acuosa de resolución espontánea. La mayoría de las infecciones se han observado en niños menores de 5 años, aunque se han documentado casos en adultos.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

El examen microscópico de muestras procedentes de pacientes con sospecha de infecciones por anaerobios puede ser útil. Aunque las bacterias pueden teñirse de forma débil e irregular, el hallazgo de bacilos gramnegativos pleomórficos puede servir como información preliminar de utilidad.

Cultivo

Las muestras deben recogerse y transportarse al laboratorio en sistemas libres de oxígeno y tienen que inocularse con celeridad en medios específicos para la recuperación de anaerobios, e incubarse en un entorno anaerobio. Como la mayoría de las infecciones anaerobias son endógenas, es importante recoger las muestras de manera que no se contaminen con la población bacteriana normal presente en la superficie mucosa adyacente. Las muestras también deben mantenerse en un entorno húmedo, ya que la desecación provoca una pérdida importante de bacterias.

La mayoría de *Bacteroides* crecen rápidamente y deberían detectarse en los 2 días siguientes; sin embargo, la recuperación de otros anaerobios gramnegativos puede requerir una incubación más prolongada. Además, a veces resulta difícil recuperar a todas las bacterias clínicamente relevantes, ya que en las infecciones polimicrobianas suele haber microorganismos diferentes. El uso de medios selectivos, como los medios complementados con bilis, ha facilitado la recuperación de los anaerobios más importantes (fig. 31.13).



FIG. 31.13 Crecimiento de *Bacteroides fragilis* en agar de bilis-esculina para *Bacteroides*. La mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias son inhibidas por la bilis y la gentamicina en este medio, mientras que el grupo de *B. fragilis* es estimulado por la bilis, es resistente a gentamicina y es capaz de hidrolizar la esculina, produciendo un precipitado negruzco.

Identificación bacteriana

Aunque la identificación de los anaerobios gramnegativos se ha realizado tradicionalmente mediante pruebas bioquímicas, la proliferación de especies de reciente aparición ha restado fiabilidad a este planteamiento. El análisis de la secuencia de genes específicos de especies (p. ej., gen 16S del ARN ribosómico) es un planteamiento fiable, pero caro y laborioso. Más recientemente se han usado técnicas proteómicas (es decir, espectrometría de masas para el análisis espectral de perfiles proteicos específicos de especies) para la identificación de estos microorganismos y es el método diagnóstico de elección.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antibiótico combinado con una intervención quirúrgica es el planteamiento más importante para el tratamiento de las infecciones graves por anaerobios. La práctica totalidad del grupo de *B. fragilis,* numerosas especies de *Prevotella* y *Porphyromonas,* y algunas cepas de *Fusobacterium* producen β-lactamasas. Esta enzima hace que la bacteria se vuelva más resistente a la penicilina y a muchas cefalosporinas. La resistencia a clindamicina en *Bacteroides,* que está mediada por plásmidos, es frecuente. Los antibióticos con la mejor actividad contra los bacilos anaerobios gramnegativos son el **metronidazol,** los **carbapenémicos** (p. ej., imipenem, meropenem) y los inhibidores de **β-lactámicos-β-lactamasa** (p. ej., piperacilina-tazobactam).

Como las especies de *Bacteroides* constituyen una parte importante de la flora microbiana normal, y dado que las infecciones se deben a la diseminación endógena de los microorganismos, la enfermedad es prácticamente imposible de controlar. Sin embargo, es importante saber que la alteración de las barreras naturales alrededor de las superficies mucosas por procedimientos diagnósticos o quirúrgicos puede introducir estos microorganismos en focos normalmente estériles. Podría estar indicada la profilaxis antibiótica en caso de que se invadiesen estas barreras.

Bibliografía

Aldridge KE, O'Brien M. In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group species: change in isolation rates significantly affects overall susceptibility data. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4349–4352.

Brook I, Frazier EH. Infections caused by *Propionibacterium* species. *Rev Infect Dis*. 1991;3:819–822.

Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, et al. Pathogenic relevance of *Lactobacillus:* a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:31–40.

Kononen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:419–442.

Murdoch D. Gram-positive anaerobic cocci. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:81–120.

Reichenbach J, Lopatin U, Mahlaoui N, et al. *Actinomyces* in chronic granulomatous disease: an emerging and unanticipated pathogen. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1703–1710.

Sears C. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis:* a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:349–369.

Tiveljung A, Forsum U, Monstein HJ. Classification of the genus *Mobiluncus* based on comparative partial 16S rRNA gene analysis. *Int J Syst Bacteriol*. 1996;46:332–336.

Wexler H. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:593–621.

Estudio de casos y preguntas

Un hombre de 41 años ingresó en un hospital universitario para someterse al tratamiento de una herida crónica supurativa en la mandíbula. El paciente se había sometido a una extracción dental múltiple 3 meses antes de su ingreso y tenía una higiene bucodental deficiente y un aliento fétido en el momento de acudir al hospital. Se observó la presencia de varios nódulos pustulares sobre la dentadura con caries y la rotura de algunos nódulos. El material de drenaje se componía de un líquido serosanguinolento que contenía gránulos pequeños y duros.

1. Se consideró el diagnóstico de actinomicosis. ¿Cómo recogería y transportaría las muestras para confirmar este diagnóstico? ¿Qué pruebas diagnósticas se podrían llevar a cabo?
2. Describa la epidemiología de la actinomicosis. ¿Cuál es el factor de riesgo en este paciente?
3. ¿Qué enfermedades produce *Cutibacterium (Propionibacterium)*? ¿Cuál es el origen de este microorganismo?

Un hombre de 65 años acudió al servicio de urgencias de su hospital local. Padecía un cuadro agudo con dolor a la palpación abdominal y fiebre de 40 °C. Fue trasladado a quirófano ante la sospecha de apendicitis. En la laparotomía se apreció un apéndice roto rodeado de unos 20 ml de pus maloliente. Se drenó el pus y se envió para cultivo de bacterias aerobias y anaerobias. En el postoperatorio se instauró tratamiento antibiótico. La tinción de Gram de la muestra reveló una mezcla de microorganismos polimicrobianos, y el cultivo fue positivo para *B. fragilis, Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis.*

4. ¿Qué microorganismos son responsables de la formación del absceso? ¿Qué factores de virulencia son responsables de la formación del absceso?
5. ¿En qué otras localizaciones corporales causa infecciones *B. fragilis*?
6. ¿Qué antibióticos deben elegirse para tratar esta infección polimicrobiana?
7. ¿Qué otros bacilos gramnegativos anaerobios son causas importantes de enfermedad en el ser humano?

32: Treponema, Borrelia y Leptospira

Un hombre homosexual de 23 años acudió al servicio de urgencias con una úlcera indolora en el cuerpo del pene. Se sospechó sífilis primaria que se confirmó más tarde mediante pruebas serológicas. Se trata de un estudiante no familiarizado con las enfermedades causadas por las espiroquetas comentadas en este capítulo: sífilis, enfermedad de Lyme, fiebre recidivante y leptospirosis.

1. ¿Por qué en muchos pacientes con sífilis se desarrollan infecciones crónicas a pesar de que la penicilina sea uniformemente activa contra *Treponema pallidum*?
2. ¿Qué reservorio y vector son los más importantes para la transmisión de las infecciones por *Borrelia burgdorferi* en los humanos?
3. ¿Qué prueba diagnóstica es de gran utilidad en la enfermedad de Lyme inicial localizada y en los pacientes con artritis o complicaciones neurológicas?
4. ¿Qué muestras son las óptimas para el aislamiento de *Leptospira* en cultivo?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Treponema pallidum

Palabras clave

Espiroquetas finas, enfermedades de transmisión sexual, infecciones congénitas, úlcera indolora (chancro).

Biología y virulencia

- Espiroquetas en forma de espiral (0,1 a 0,2 × 6 a 20 μm), demasiado finas para verse con las tinciones de Gram o de Giemsa; se observan con un microscopio de campo oscuro.
- Las proteínas de la membrana externa facilitan la adherencia a las células del huésped.
- La hialuronidasa puede facilitar la infiltración perivascular.
- La capa de fibronectina protege contra la fagocitosis.
- La destrucción tisular resulta fundamentalmente de la respuesta inmune del huésped a la infección.

Epidemiología

- Los seres humanos son los únicos huéspedes naturales.
- La sífilis se transmite mediante contacto sexual directo o de manera congénita.
- La sífilis tiene una distribución universal; no tiene una incidencia estacional.

Enfermedades

- La sífilis se manifiesta como enfermedad primaria (úlcera indolora o chancro en el lugar de la infección, con adenopatía regional y bacteriemia), sífilis secundaria (síndrome seudogripal con exantema mucocutáneo generalizado y bacteriemia) y enfermedad en estadio tardío (inflamación crónica difusa y destrucción de cualquier órgano o tejido); congénita (malformaciones multiorgánicas latentes, muerte fetal).

Diagnóstico

- La microscopia de campo oscuro o los anticuerpos fluorescentes directos resultan útiles cuando se observan úlceras mucosas en los estadios primario o secundario de la sífilis.
- La serología es muy sensible en los estadios secundarios y tardíos de la sífilis.

Tratamiento, prevención y control

- La penicilina es el fármaco de elección; si el paciente es alérgico a la penicilina, se administra doxiciclina.
- Se debe hacer hincapié en las prácticas sexuales seguras, y se debe tratar a las parejas sexuales de los pacientes infectados.
- No existe una vacuna.

Borrelia

Palabras clave

Espiroquetas grandes, eritema migratorio, enfermedad de Lyme, fiebre recidivante, garrapatas duras y blandas, piojo del cuerpo.

Biología y virulencia

- Los microorganismos *Borrelia* son grandes (0,2-0,5 × 8-30 µm) y se pueden visualizar cuando se tiñen con colorantes de tipo anilina (p. ej., tinción de Giemsa o Wright).
- La reactividad inmune contra los agentes de la enfermedad de Lyme puede ser responsable de la enfermedad clínica.

Epidemiología

Enfermedad de Lyme

- *B. burgdorferi* origina enfermedad en Estados Unidos y Europa; *B. garinii* y *B. afzelii* causan enfermedad en Europa y Asia.
- Transmitida por garrapatas duras de los ratones a los humanos; entre los reservorios se incluyen los ratones los ciervos y las garrapatas; los vectores incluyen *Ixodes scapularis* en el este y medio oeste de Estados Unidos, *I. pacificus* en el oeste de Estados Unidos, *I. ricinus* en Europa e *I. persulcatus* en Europa del Este y en Asia.
- La mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos proceden de dos focos principales: los estados del nordeste y del Atlántico Medio (desde Maine a Virginia) y medio oeste septentrional (Minnesota, Wisconsin).
- Los individuos con alto riesgo de padecer la enfermedad de Lyme son los que están expuestos a las garrapatas en zonas de alta endemicidad.
- Distribución universal.
- La incidencia estacional se corresponde con los patrones de alimentación de los vectores; la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos se producen al final de la primavera y al inicio del verano (patrón de alimentación de las garrapatas en fase de ninfa); máximos en junio y julio.

Fiebre recurrente epidémica

- El patógeno etiológico es *B. recurrentis*.
- Transmitida de una persona a otra; reservorio: ser humano; vector: piojo del cuerpo humano.
- Los individuos de riesgo son los que están expuestos a los piojos (enfermedad epidémica) en malas condiciones sanitarias y de hacinamiento.
- Es endémica en Etiopía, Eritrea, Somalia y Sudán.

Fiebre recurrente endémica

- Muchas especies del género *Borrelia* son responsables.
- Transmitida de los roedores a los seres humanos; reservorios: roedores, pequeños mamíferos y garrapatas blandas; vector: garrapatas blandas.
- Los individuos de riesgo son aquellos que están expuestos a las garrapatas (enfermedad endémica) en las zonas rurales.
- Distribución universal; se ve en los estados del oeste de Estados Unidos.

Enfermedades

- Las borrelias son responsables de dos enfermedades en el ser humano: enfermedad de Lyme y fiebre recurrente (epidémica y endémica).
- Las especies de *Borrelia* responsables de la fiebre recurrente son capaces de sufrir un cambio antigénico y escapar de la destrucción inmunitaria; los períodos periódicos febril y afebril se deben a la variación antigénica.

Diagnóstico

- La serología es la prueba de elección para la enfermedad de Lyme.
- Existen pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para la enfermedad de Lyme pero son relativamente poco sensibles.
- La microscopia es la prueba de elección para el diagnóstico de la fiebre recurrente.

Tratamiento, prevención y control

- En la enfermedad de Lyme localizada precoz o diseminada, el tratamiento consiste en la administración de amoxicilina, tetraciclina o cefuroxima; las manifestaciones tardías se tratan con penicilina intravenosa o ceftriaxona.
- Para la fiebre recurrente, el tratamiento es la tetraciclina o la eritromicina.
- Mejoría de las condiciones sanitarias para disminuir el riesgo de fiebre recurrente epidémica.
- La exposición al insecto vector (garrapatas duras en la enfermedad de Lyme y garrapatas blandas en la fiebre recurrente) se puede disminuir usando insecticidas, aplicando repelentes para insectos en la ropa y llevando ropas protectoras que reduzcan la exposición de la piel a los insectos.

Leptospira

Palabras clave

Espiroquetas finas, enfermedad seudogripal, meningitis aséptica, enfermedad de Weil, zoonosis, exposición a agua contaminada.

Biología y virulencia

- Espiroquetas finas, espiraliformes (0,1 × 6-20 µm) que crecen lentamente en cultivos especializados.
- Pueden invadir de forma directa los tejidos y replicarse en ellos, induciendo una respuesta inflamatoria.
- Los complejos inmunitarios ocasionan una nefropatía (glomerulonefritis).
- La mayoría de los cuadros son síndromes leves de tipo seudoviral.
- La leptospirosis sistémica se presenta como una meningitis aséptica con más frecuencia.
- La enfermedad devastadora (síndrome de Weil) se caracteriza por insuficiencia vascular, trombocitopenia, hemorragia y disfunción renal y hepática.

Epidemiología

- Reservorios en Estados Unidos: roedores (especialmente las ratas), perros, animales de granja y animales salvajes.
- El ser humano: huésped accidental de los estadios finales.
- Los microorganismos pueden penetrar en la piel a través de pequeñas roturas de la epidermis.
- Los individuos se infectan con leptospiras mediante la exposición al agua contaminada con orina de un animal infectado o mediante la manipulación de los tejidos de un animal infectado.
- Las personas de riesgo son las que se exponen a las aguas contaminadas con orina de los riachuelos, los ríos y las aguas estancadas; existe exposición laboral en los granjeros, los manipuladores de carne y los veterinarios.
- La infección es rara en Estados Unidos, pero tiene una distribución universal.
- La enfermedad es más frecuente durante los meses cálidos (por la exposición en el tiempo de ocio).

Diagnóstico

- La microscopia carece de utilidad porque en general existen pocos organismos en los líquidos o tejidos.
- Hemocultivos o cultivos de líquido cefalorraquídeo en los primeros 7-10 días de la enfermedad; orina después de la primera semana.
- La serología con una prueba de aglutinación microscópica es relativamente sensible y específica, pero su uso no se ha generalizado en países con recursos limitados; los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas son menos precisos, aunque se pueden emplear para cribar a los pacientes.

Tratamiento, prevención y control

- Tratamiento con penicilina o doxiciclina.
- La doxiciclina, pero no la penicilina, se usa en la profilaxis.
- Los rebaños de ganado y los animales domésticos se deben vacunar.
- Las ratas se deben controlar.

Las bacterias del orden Spirochaetales se han agrupado por sus propiedades morfológicas comunes (tabla 32.1). Estas espiroquetas son bacterias gramnegativas finas con forma de hélice (0,1 a 0,5 × 5 a 20 µm). El orden Spirochaetales se subdivide en 4 familias y en 14 géneros, de los que 3 géneros (*Treponema* y *Borrelia* en la familia Spirochaetaceae y *Leptospira* en la familia Leptospiraceae) originan enfermedad en el ser humano (tabla 32.2).

Tabla 32.1

Géneros con importancia médica en el orden Spirochaetales

Spirochaetales	Enfermedad humana	Agente etiológico
FAMILIA SPIROCHAETACEAE		
Género *Borrelia*	Fiebre recurrente epidémica	*B. recurrentis*
	Fiebre recurrente endémica	Muchas especies de *Borrelia*
	Borreliosis de Lyme	*B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelii*
Género *Treponema*	Sífilis venérea	*T. pallidum* subesp. *pallidum*
	Sífilis endémica (bejel)	*T. pallidum* subesp. *endemicum*
	Frambesía	*T. pallidum* subesp. *pertenue*
FAMILIA LEPTOSPIRACEAE		
Género *Leptospira*	Leptospirosis	Especies de *Leptospira*

Tabla 32.2

Espiroquetas destacadas

Microorganismo	Origen histórico
Treponema	*trepo,* giro; *nema,* hebra (hebra que gira; en referencia a la morfología de las bacterias)
T. pallidum	*pallidum,* pálido (en referencia a la ausencia de tinción de estos microorganismos con los colorantes convencionales)
Borrelia	Debe su nombre a A. Borrel
B. recurrentis	*recurrens,* recurrente (en referencia a la fiebre recidivante)
B. hermsii	*hermsii* (debe su nombre a la garrapata que actúa como vector, *Ornithodoros hermsii*)
B. burgdorferi	Debe su nombre a W. Burgdorfer
Leptospira	*lepto,* delgado; *spira,* espiral (una espiral fina; en referencia a la morfología de estas bacterias)

Treponema

La especie de *Treponema* más importante que produce enfermedad en el ser humano es *Treponema pallidum,* con tres subespecies. Las subespecies se distinguen por sus características epidemiológicas, su presentación clínica y la gama de animales experimentales. La subespecie *pallidum* de *T. pallidum* (llamada *T. pallidum* en este capítulo) es el patógeno etiológico de la **sífilis** venérea; la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* produce la sífilis endémica **(bejel)** y la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* causa la **frambesía.** El bejel y la frambesía son enfermedades no venéreas.

Fisiología y estructura

T. pallidum y otros treponemas patógenos relacionados con esta especie son espiroquetas finas enroscadas (0,1 a 0,2 × 6 a 20 µm) con extremos rectos puntiagudos. Las pruebas diagnósticas tradicionales, como la microscopia y el cultivo, tienen poco valor porque las espiroquetas son demasiado finas para poderse ver al microscopio óptico en las muestras teñidas con Gram o Giemsa, y estas espiroquetas son incapaces de desarrollarse en los cultivos acelulares. Se puede lograr un crecimiento limitado de estos microorganismos en cultivos con células epiteliales de conejo, pero la replicación es lenta (el tiempo de duplicación es de 30 horas) y tan solo se puede mantener durante unas pocas generaciones. El motivo de esta incapacidad de cultivar *T. pallidum in vitro* es que esta bacteria no realiza el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y depende de las células huéspedes para la obtención de todas las purinas y pirimidinas y la mayoría de los aminoácidos. Además, las espiroquetas son microaerófilas o anaerobias y extremadamente sensibles a la toxicidad por el oxígeno, lo que concuerda con el descubrimiento de que las bacterias carecen de genes para catalasa o superóxido dismutasa que las protejan de la toxicidad del oxígeno.

Patogenia e inmunidad

La incapacidad de *T. pallidum* para crecer *in vitro* ha limitado la detección de los factores de virulencia específicos de este microorganismo. Sin embargo, el análisis de toda la secuencia genómica y las propiedades estructurales únicas de esta espiroqueta han revelado algunos datos. Aunque una serie de lipoproteínas están ancladas en la membrana citoplasmática bacteriana, la mayoría o todas ellas no se exponen en la superficie de la membrana externa. Por tanto, no presentan antígenos específicos de especie en la superficie celular, lo que les permite evadir al sistema inmunitario. Aunque las bacterias consiguen resistir a la fagocitosis, pueden adherirse a la fibronectina del huésped, lo que permite la interacción directa con los tejidos de este. El análisis de la secuencia genómica demuestra la presencia de al menos 5 hemolisinas, pero no está claro si median en la lesión tisular. También se ha propuesto que la hialuronidasa facilita la infiltración perivascular. La mayoría de los investigadores considera que la destrucción tisular y las lesiones observadas en la sífilis son principalmente consecuencia de la respuesta inmunitaria del paciente ante la infección.

Epidemiología

La sífilis tiene una distribución universal y es la tercera enfermedad bacteriana de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos (después de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*). La incidencia de la enfermedad ha disminuido desde la introducción de la penicilina en la década de 1940, aunque se han descrito incrementos periódicos asociados a modificaciones de los hábitos sexuales (p. ej., utilización de píldoras anticonceptivas en la década de 1960, casas de baños para público homosexual en la década de 1970, aumento de la prostitución relacionado con el consumo de cocaína *crack* en la década de 1990). Se está

observando una tendencia preocupante. Entre 2000 y 2017 la incidencia de enfermedad de reciente adquisición ha aumentado cada año. En 2017, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informaron de que hubo más de 100.000 nuevos casos de sífilis, con 30.644 casos de enfermedad en estadio primario o secundario, que son las formas más infecciosas de la sífilis. El aumento de la sífilis se da principalmente entre los hombres homosexuales. Este hecho refleja probablemente una percepción errónea de que las enfermedades de transmisión sexual, incluidas las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden ser controladas de modo eficaz con antibióticos, por lo que mantener una relación sexual sin protección es una actividad de bajo riesgo. Por desgracia, los pacientes infectados con sífilis tienen un mayor riesgo de transmitir o adquirir la infección por el VIH cuando existen lesiones genitales. Por tanto, a pesar de los esfuerzos realizados en salud pública para eliminar la sífilis, esta enfermedad sigue siendo un problema importante en las poblaciones con actividad sexual.

La historia natural de la sífilis es exclusiva del ser humano y no se conocen otros huéspedes naturales (caso clínico 32.1). *T. pallidum* es un microorganismo muy lábil incapaz de sobrevivir a la desecación o a la acción de los desinfectantes. Por tanto, la sífilis no se puede propagar por el contacto con objetos inanimados como los retretes. La vía más frecuente de propagación es el contacto sexual directo. La enfermedad se puede adquirir también de forma congénita o mediante la transfusión de sangre contaminada. La sífilis no es muy contagiosa; el riesgo de que un individuo contraiga la enfermedad después de un único contacto sexual se estima en alrededor del 30%. Sin embargo, la contagiosidad depende de la fase de la enfermedad del individuo infeccioso. *T. pallidum* se contagia fundamentalmente durante las primeras fases de la enfermedad, cuando hay muchos microorganismos presentes en las lesiones cutáneas o mucosas húmedas. Durante las primeras fases del proceso, el paciente tiene bacteriemia, la cual puede persistir hasta 8 años en ausencia de tratamiento. La transmisión congénita de la madre al feto puede tener lugar en cualquier momento durante este período. Incluso después de que cese la bacteriemia, la enfermedad puede permanecer activa.

Caso clínico 32.1 Historia de la sífilis

Desde hace décadas se discuten los orígenes de la sífilis. El estudio de los esqueletos que han aparecido enterrados en América, Europa, Asia y África puede haber resuelto esta discusión. Parece probable que la enfermedad que ahora conocemos como sífilis haya evolucionado a partir de la frambesía y más recientemente del bejel. Cada enfermedad determina alteraciones óseas características. Las primeras evidencias de enfermedad treponémica se encontraron en África y desde allí se diseminó a América a través de Asia. Cuando Colón navegó hacia América, la sífilis estaba bien establecida en el Nuevo Mundo, incluida la República Dominicana, donde él llegó. Por el contrario, no existen datos de sífilis en Europa antes de Colón, ni tampoco en África ni Asia. Por tanto, es posible que la tripulación de Colón adquiriera esta enfermedad del Nuevo Mundo y la introdujera en el Viejo Mundo al regresar a sus hogares.

Enfermedades clínicas

La evolución clínica de la sífilis discurre a lo largo de tres fases. La **fase inicial o primaria** se caracteriza por una o más lesiones cutáneas **(chancros)** en el lugar por donde penetra la espiroqueta (fig. 32.1). Las lesiones se desarrollan 10-90 días tras la infección inicial y aparecen inicialmente en forma de pápula, pero después se erosionan para convertirse en una **úlcera indolora** con bordes elevados. El examen histológico de la lesión revela endarteritis y periarteritis (características de las lesiones sifilíticas en todas las fases) e infiltración de la úlcera con leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Las células fagocíticas ingieren las espiroquetas, aunque suelen sobrevivir, con abundantes microorganismos presentes en el chancro. En la mayoría de los pacientes se desarrollan linfadenopatías regionales indoloras entre 1 y 2 semanas después de la aparición del chancro, el cual representa un foco local para la proliferación de las espiroquetas y de la diseminación a la sangre. El hecho de que la úlcera se cure de manera espontánea a lo largo de los 2 meses siguientes proporciona al paciente una sensación de falso alivio.



FIG. 32.1 Chancro primario del cuerpo del pene. Habitualmente la lesión es indolora a no ser que exista una infección bacteriana secundaria. La lesión contiene un gran número de espiroquetas. (De Morse, S.A., Ballard, R.C., Holmes, K.K., et al., 2010. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS,* fourth ed. Saunders, London, UK.)

Los indicios clínicos de la enfermedad diseminada denotan el comienzo de la **segunda fase** de la sífilis, con lesiones cutáneas notorias dispersas por todo el cuerpo (fig. 32.2). En este estadio, los pacientes presentan de forma característica un síndrome seudogripal con dolor de garganta, cefalea, fiebre, mialgias (dolores musculares), anorexia, linfadenopatías (inflamación de los ganglios linfáticos) y un exantema mucocutáneo generalizado. El síndrome seudogripal y las linfadenopatías suelen aparecer primero y se siguen varios días después del exantema cutáneo diseminado. El exantema puede ser variable (macular, papular, pustular) y puede cubrir toda la superficie cutánea (incluidas las palmas y las plantas). Las lesiones elevadas, que se llaman **condiloma lata,** pueden aparecer en los pliegues cutáneos macerados y pueden desarrollarse erosiones en la boca y otras mucosas. Al igual que en el caso del chancro primario, el exantema de la sífilis secundaria es muy infeccioso. El exantema y los síntomas desaparecen de forma espontánea en pocas semanas, y el paciente pasa a la **fase de latencia** o clínicamente inactiva de la enfermedad.



FIG. 32.2 Exantema diseminado en la sífilis secundaria. (De Habif, T.P., 2010. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy,* fifth ed. Mosby, London, UK.)

Aproximadamente un tercio de los pacientes no tratados evoluciona a un estadio terciario de la sífilis. Los síntomas clínicos de la inflamación crónica difusa característica de la sífilis tardía se desarrollan después de un período asintomático de unos pocos años a décadas y pueden producir una gran destrucción en casi cualquier órgano o tejido (p. ej., arteritis, demencia, ceguera). Las lesiones granulomatosas **(gomas)** se pueden encontrar en el hueso, la piel y otros tejidos. La nomenclatura de la sífilis tardía refleja los órganos que están especialmente afectados (p. ej., neurosífilis, sífilis cardiovascular). Se ha descrito un incremento de la incidencia de neurosífilis a pesar del tratamiento adecuado de la sífilis precoz en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Además, las espiroquetas se introducen en el sistema nervioso central durante las fases precoces de la enfermedad y pueden desarrollarse síntomas neurológicos, como meningitis, en los primeros meses. Por tanto, la neurosífilis no es exclusivamente una manifestación tardía.

Las infecciones intrauterinas (sífilis congénita) pueden producir una enfermedad fetal grave que origina infecciones latentes, malformaciones multiorgánicas o la muerte del feto. La mayoría de los lactantes infectados nacen sin indicios clínicos de la enfermedad, pero se puede producir una rinitis que se sigue de un exantema maculopapular generalizado y descamativo. Las malformaciones dentales y óseas, la ceguera, la sordera y la sífilis cardiovascular son frecuentes en niños no tratados que sobreviven a la presentación inicial de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

Dado que *T. pallidum* es demasiado fino para visualizarlo con microscopia óptica, se debe emplear la **microscopia de campo oscuro** o **técnicas especiales de tinción fluorescente** (tabla 32.3). El diagnóstico de la sífilis primaria, secundaria o congénita se puede hacer rápidamente mediante el examen con un microscopio de campo oscuro de los exudados de las lesiones cutáneas. Sin embargo, esta prueba solo es fiable cuando el material clínico con espiroquetas que se mueven activamente es examinado de manera inmediata por un especialista en microscopia con experiencia. Las espiroquetas no sobreviven al transporte hasta el laboratorio, y los restos tisulares se pueden confundir con espiroquetas inviables. No se debe examinar el material recogido de las muestras bucales y rectales debido a su contaminación por espiroquetas no patógenas. Dadas las limitaciones de la microscopia de campo oscuro, una prueba de mayor utilidad en la detección de *T. pallidum* es la **prueba de anticuerpos fluorescentes directos.** Se utilizan anticuerpos treponémicos marcados con fluoresceína para teñir las bacterias (fig. 32.3). Se comercializa un reactivo de anticuerpos monoclonales específico para los treponemas patógenos, de forma que se pueden valorar las muestras rectales y orales. Las espiroquetas no viables se tiñen también, por lo que no es preciso estudiar las muestras nada más obtenerlas.

Tabla 32.3

Pruebas diagnósticas de la sífilis

Prueba diagnóstica	Método de examen
Microscopia	Campo oscuro Tinción directa con anticuerpos fluorescentes
Cultivo	No disponible
Serología	Pruebas no treponémicas: Prueba VDRL Prueba RPR Prueba USR Prueba TRUST Pruebas treponémicas: Prueba FTA-ABS Prueba TP-PA EIA

EIA, enzimoinmunoanálisis; *FTA-ABS,* absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; *RPR,* reagina plasmática rápida; *TP-PA,* aglutinación de partículas de *Treponema pallidum; TRUST,* prueba de suero no calentada con rojo toluidina; *USR,* reagina sérica no calentada; *VDRL,* Venereal Disease Research Laboratory.

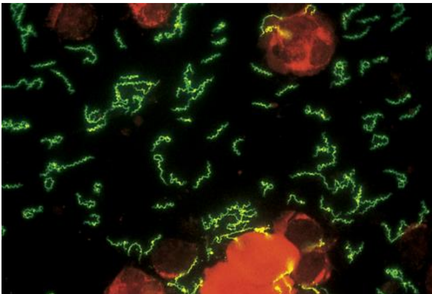


FIG. 32.3 *Treponema pallidum* en una prueba con anticuerpos fluorescentes directos contra este patógeno. (De Morse, S.A., Ballard, R.C., Holmes, K.K., et al., 2010. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS,* fourth ed. Saunders, London, UK.)

Cultivo

No se debe tratar de cultivar *T. pallidum* en condiciones *in vitro* debido a la incapacidad del microorganismo de crecer en cultivos artificiales.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) se han desarrollado para detectar *T. pallidum* en lesiones genitales, sangre del lactante y líquido cefalorraquídeo (LCR), pero su disponibilidad aún no se ha generalizado.

Detección de anticuerpos

La sífilis se diagnostica en la mayoría de los pacientes mediante pruebas serológicas. Se utilizan dos tipos generales de pruebas, las pruebas biológicamente inespecíficas (no treponémicas) y las pruebas treponémicas específicas. Las pruebas no treponémicas se emplean para la detección selectiva porque se realizan con rapidez y son poco costosas. La positividad de una de estas pruebas se confirma con una prueba treponémica.

Las pruebas no treponémicas determinan los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) e IgM (llamados también anticuerpos reagínicos) desarrollados contra los lípidos que se liberan de las células dañadas durante la fase precoz de la enfermedad y que aparecen en la superficie celular de los treponemas. El antígeno que se usa para las pruebas no treponémicas es la cardiolipina, la cual se obtiene del corazón de las vacas. Las dos pruebas que se usan con una frecuencia mayor son la prueba del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y la prueba de la reagina plasmática rápida (RPR). Ambas miden la floculación del antígeno cardiolipínico con el suero del paciente. Tan solo se puede utilizar la prueba del VDRL para analizar el LCR de los pacientes con sospecha de neurosífilis. Otras pruebas no treponémicas utilizadas son la reagina sérica no calentada y la prueba de suero no calentada con rojo toluidina. Todas las pruebas no treponémicas muestran esencialmente la misma sensibilidad (reactividad muy baja cuando aparece la lesión primaria, pero que aumenta al 70-85% de reactividad después de 1 semana; reactividad del 100% para la enfermedad secundaria; 70-75% para la sífilis tardía) y especificidad (98-99%).

Las **pruebas treponémicas** emplean *T. pallidum* como antígeno y detectan anticuerpos específicos contra este. Las pruebas treponémicas pueden ser positivas antes de que lo sean las no treponémicas en la sífilis precoz y pueden seguir siendo positivas cuando las pruebas inespecíficas se negativizan en algunos pacientes con sífilis tardía. De forma histórica, la prueba treponémica más empleada era la **prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS),** que es una prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos. Las células de *T. pallidum* inmovilizadas en portaobjetos se utilizan como antígeno. El portaobjetos se cubre con suero del paciente, que se ha mezclado con un extracto de treponemas no patógenos. A continuación se añaden antibióticos antihumanos marcados con fluoresceína con el propósito de detectar la presencia de anticuerpos específicos en dicho suero. Como resulta difícil interpretar estas técnicas desde un punto de vista técnico, la mayoría de los laboratorios actualmente emplean la **prueba de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA)** o uno de los **enzimoinmunoanálisis específicos (EIA).** La prueba TP-PA es una prueba de aglutinación en microtítulos. Se mezclan partículas de gelatina sensibilizadas con antígenos de *T. pallidum* con diluciones del suero del paciente. Las partículas se aglutinan cuando existen anticuerpos. Recientemente se han puesto a punto diversos **EIA** que parecen disponer de unas sensibilidades (80-95% para la enfermedad primaria, 100% para la sífilis secundaria y tardía) y especificidades (96-99%) semejantes a las de las pruebas FTA-ABS y TP-PA. Estos inmunoanálisis se han generalizado en los países con recursos limitados donde el cribado con las pruebas treponémicas tradicionales y el uso de pruebas treponémicas más sensibles, como la FTA-ABS, no resulta práctico.

Puesto que las reacciones positivas con las pruebas no treponémicas se producen al final de la primera fase de la enfermedad, los hallazgos serológicos son negativos en muchos pacientes que tienen chancros. Sin embargo, los resultados serológicos son positivos en los tres primeros meses en todos los pacientes, y permanecen positivos en los pacientes con sífilis secundaria no tratada. Los títulos de anticuerpos disminuyen lentamente en pacientes con sífilis no tratada, y los resultados serológicos son negativos en alrededor del 25 al 30% de los pacientes con sífilis tardía. Por tanto, la limitación de las pruebas no treponémicas es una sensibilidad baja en la enfermedad primaria precoz y la sífilis tardía. Aunque los resultados de las pruebas treponémicas suelen mantenerse positivos durante toda la vida de la persona que ha padecido sífilis, la obtención de resultados negativos no es fiable en los pacientes con sida.

El tratamiento con éxito de la sífilis primaria y secundaria y, en menor medida, de la sífilis tardía lleva a una disminución de los títulos en las pruebas del VDRL y RPR. Por tanto, estas pruebas se pueden usar para controlar la eficacia del tratamiento, aunque la seroconversión es más lenta en pacientes con enfermedad en estadio avanzado, en aquellos con títulos iniciales muy elevados y en los que han tenido previamente sífilis. Las pruebas treponémicas se ven influidas en menor medida por el tratamiento que las pruebas VDRL y RPR, y se observa seroconversión en menos del 25% de los pacientes tratados con éxito durante la primera fase de la enfermedad.

Se obtienen resultados falsos positivos temporales con las pruebas no treponémicas en pacientes con enfermedades febriles agudas, con posterioridad a una vacunación y en mujeres embarazadas. Las reacciones falsas positivas mantenidas se registran con una mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas autoinmunitarias o infecciones que afectan al hígado o que causan una gran destrucción tisular. La mayoría de los falsos positivos se da en pacientes con niveles elevados de inmunoglobulinas y enfermedades autoinmunitarias (cuadro 32.1).

Cuadro 32.1 Situaciones que se asocian a falsos positivos en los resultados de las pruebas serológicas

Pruebas no treponémicas

Infección vírica
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad aguda o crónica
Embarazo
Vacunación reciente
Drogadicción
Lepra
Paludismo
Múltiples transfusiones de sangre

Pruebas treponémicas

Pioderma
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Psoriasis
Úlceras inguinales
Tumores cutáneos
Drogadicción
Micosis
Enfermedad de Lyme
Acné común

El diagnóstico de la neurosífilis y la sífilis congénita puede resultar problemático. El diagnóstico de neurosífilis se basa en los síntomas clínicos y en los hallazgos de laboratorio. Una prueba VDRL en el LCR es muy específica pero no es sensible. Por tanto, una VDRL positiva confirma el diagnóstico, pero una prueba negativa no excluye la neurosífilis. Por el contrario, la prueba FTA-ABS en el LCR tiene una elevada sensibilidad, pero una baja especificidad por la transferencia pasiva de anticuerpos antitreponémicos de la sangre al LCR. En este caso, una prueba FTA-ABS positiva en el LCR es compatible con neurosífilis pero no es diagnóstica, y una prueba negativa descartaría esencialmente el diagnóstico. La obtención de resultados positivos en las pruebas serológicas en los hijos de madres infectadas puede representar la transferencia pasiva de anticuerpos o una respuesta inmunitaria específica a la infección congénita. Estas dos posibilidades se distinguen al determinar el título de anticuerpos en los sueros del niño a lo largo de un período de 6 meses. El título de anticuerpos en los niños no infectados disminuye hasta alcanzar valores indetectables a los 3 meses de nacer, mientras que permanece elevado en los niños aquejados de sífilis congénita.

Tratamiento, prevención y control

La penicilina es el fármaco de elección para tratar las infecciones por *T. pallidum*. Una dosis única de **penicilina G** benzatina de acción prolongada se usa durante las fases iniciales de la sífilis, mientras que en la sífilis congénita y la sífilis tardía se recomiendan tres dosis a intervalos semanales. En los pacientes alérgicos a la penicilina se pueden administrar como alternativas **doxiciclina** o **azitromicina.** La penicilina constituye el único tratamiento de la neurosífilis; por tanto, se debe desensibilizar a los pacientes alérgicos a este antibiótico. Lo mismo es aplicable a las mujeres gestantes, las cuales no se deben tratar con tetraciclinas. Se han descrito fracasos del tratamiento con macrólidos, de forma que los pacientes tratados con azitromicina deben ser monitorizados estrechamente.

Puesto que no se dispone de ninguna vacuna protectora, la sífilis tan solo se puede controlar mediante hábitos sexuales seguros y el contacto y tratamiento correcto de las parejas sexuales de los pacientes que tienen infecciones demostradas. El control de la sífilis y de otras enfermedades venéreas se ha complicado como consecuencia del aumento de la práctica de la prostitución entre los drogadictos y de las prácticas sexuales de alto riesgo en hombres homosexuales.

Borrelia

Las especies pertenecientes al género *Borrelia* causan dos infecciones importantes en el ser humano: la **enfermedad de Lyme** y la **fiebre recurrente.** La historia de la enfermedad de Lyme comenzó en 1977, año en el que se observó un número anómalo de niños con artritis en Lyme, Connecticut, Estados Unidos (caso clínico 32.2). Cinco años después, W. Burgdorfer descubrió la espiroqueta que causaba esta enfermedad. La enfermedad de Lyme es una enfermedad transmitida por garrapatas con unas manifestaciones clínicas variadas, entre las que se encuentran alteraciones dermatológicas, reumatológicas, neurológicas y cardíacas. Inicialmente se pensó que

todos los casos de enfermedad de Lyme (o borreliosis de Lyme) se debían a un único microorganismo, ***B. burgdorferi.*** Sin embargo, los estudios posteriores han determinado que un complejo compuesto por, al menos, 10 especies de *Borrelia* es el responsable de la enfermedad de Lyme en los animales y en el ser humano. Tres especies (*B. burgdorferi, Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*) producen la enfermedad en el ser humano, *B. burgdorferi* lo hace en Estados Unidos y en Europa, y *B. garinii* y *B. afzelii* en Europa y en Asia Central y Oriental. En este capítulo, la exposición se centra en las infecciones por *B. burgdorferi.*

Caso clínico 32.2 Enfermedad de Lyme en Lyme, Connecticut

En 1977 Steere y cols. (*Arthritis Rheum* 20:7-17, 1977) describieron una epidemia de artritis en la parte este de Connecticut. Los autores estudiaron un grupo de 39 niños y 12 adultos con una enfermedad caracterizada por ataques recurrentes de inflamación y dolor en unas pocas articulaciones de gran tamaño. La mayoría de los ataques duraban 1 semana o menos, pero algunos persistían durante meses. El 25% de los pacientes describían una lesión cutánea eritematosa 4 semanas antes de la aparición de la artritis. Esta fue la primera publicación de la enfermedad de Lyme, que debe su nombre a la ciudad de Connecticut en la que se describieron los primeros casos. Ahora se sabe que la lesión eritematosa (eritema migratorio) es la presentación característica de la enfermedad de Lyme precoz. Pocos años después de esta publicación se aisló la *Borrelia* responsable de este proceso, *B. burgdorferi.*

La fiebre recurrente es un síndrome febril que se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y septicemia separados por períodos en los que el paciente está afebril. Se conocen dos formas de la enfermedad. *B. recurrentis* es el microorganismo etiológico de la **fiebre recurrente epidémica** o **transmitida por piojos,** y se transmite de una persona a otra mediante el **piojo** del cuerpo humano *(Pediculus humanus)*. La **fiebre recurrente endémica** se debe, al menos, a 15 especies de *Borrelia* y se propaga a través de las **garrapatas blandas** infectadas del género *Ornithodoros*.

Fisiología y estructura

Los miembros del género *Borrelia* se tiñen mal con los reactivos de la tinción de Gram y no se los considera ni grampositivos ni gramnegativos, aunque poseen una membrana externa similar a la de las bacterias gramnegativas. Suelen ser más grandes que otras espiroquetas (0,2 a 0,5 × 8 a 30 µm), se tiñen bien con colorantes de anilinas (p. ej., tinción de Giemsa o de Wright) y se pueden observar con facilidad mediante el microscopio óptico cuando están presentes en las extensiones de sangre periférica de los pacientes con fiebre recurrente, pero no en los que padecen la enfermedad de Lyme (muy pocos microorganismos que observar) (figs. 32.4 y 32.5). Las borrelias son microaerófilas y tienen unas necesidades nutricionales exigentes (es decir, requieren *N*-acetilglucosamina, ácidos grasos saturados e insaturados de cadena larga y aminoácidos). Las especies que se han cultivado con éxito tienen tiempos de generación de 18 horas o superiores. Debido a que el cultivo generalmente no suele arrojar resultados satisfactorios, el diagnóstico de las enfermedades producidas por las borrelias se hace mediante la microscopia (fiebre recurrente) o la serología (enfermedad de Lyme).



FIG. 32.4 Microorganismos de *Borrelia* presentes en la sangre de este paciente con fiebre recurrente endémica (tinción de Giemsa).

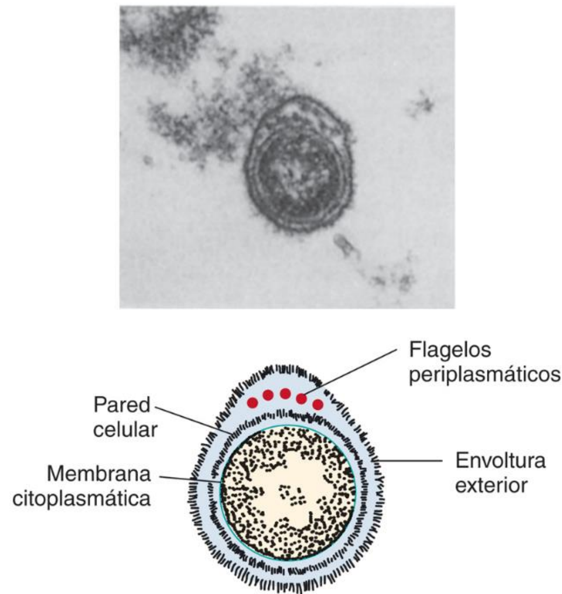


FIG. 32.5 Microscopia electrónica y dibujo de un corte transversal de *Borrelia burgdorferi*, la bacteria que produce la borreliosis de Lyme. El centro protoplasmático de la bacteria está rodeado de una membrana citoplasmática y una pared celular convencional. Esta se encuentra rodeada a su vez de una membrana externa o vaina. Entre el centro protoplasmático y la vaina externa están los flagelos periplasmáticos (llamados también *fibrillas axiales*), que se encuentran anclados a cada uno de los extremos de la bacteria y se enroscan alrededor del centro protoplasmático. (De Steere, A.C., Grodzicki, R.L., Kornblatt, A.N., et al., 1983. The spirochetal etiology of Lyme disease. *New Engl J Med* 308:733-740.)

Patogenia e inmunidad

El crecimiento de borrelias en artrópodos vectores y en huéspedes mamíferos está regulado por la expresión de diferentes genes que regulan el aumento y la disminución de las proteínas de la superficie externa. Por ejemplo, la proteína A de la superficie externa (OspA) se expresa en la superficie de *B. burgdorferi* cuando reside en el intestino medio de las garrapatas no alimentadas. Esta proteína se liga de forma específica a las proteínas intestinales. Al alimentarse, la expresión de esta proteína se reprime, lo que permite a la espiroqueta migrar hacia las glándulas salivales y que se regule al alza la expresión de la proteína C de la superficie externa (OspC), que parece fundamental para la transmisión de las garrapatas a los mamíferos. Por desgracia, el conocimiento de toda la secuencia genómica de *B. burgdorferi* no ha permitido comprender bien cómo provocan la enfermedad estos microorganismos. Existen pequeñas cantidades de *B. burgdorferi* en la piel cuando se desarrolla el eritema migratorio. Esto se ha observado por el cultivo del microorganismo de las lesiones cutáneas o por la detección de los ácidos nucleicos bacterianos mediante amplificaciones por PCR; sin embargo, el cultivo y las pruebas de PCR son relativamente poco sensibles en la fase inicial de la enfermedad. Además, es raro que se aíslen espiroquetas a partir de las muestras clínicas en las fases avanzadas de la enfermedad. Se ignora si los microorganismos viables producen estas manifestaciones tardías de la enfermedad o bien representan la reactividad cruzada a los antígenos de *Borrelia*. Aunque la respuesta inmunitaria al microorganismo se encuentra reducida en el momento de aparición de las lesiones cutáneas, a lo largo de los meses o años siguientes se fabrican anticuerpos encargados de inducir la eliminación de las borrelias mediada por el complemento.

También son incompletos nuestros conocimientos sobre los mecanismos mediante los cuales las borrelias causan las fiebres recidivantes. Los miembros de este género no sintetizan toxinas reconocidas y se eliminan con rapidez cuando existe una respuesta de anticuerpos específica organizada. Los ciclos periódicos febriles y afebriles en la fiebre recurrente se deben a la capacidad que tienen las borrelias de sufrir variaciones antigénicas. Estas espiroquetas tienen un gran número de genes homólogos al gen OspC, pero solo expresan un gen en cada momento. Cuando se forman anticuerpos específicos, se produce una aglutinación con lisis mediada por el complemento y las borrelias se eliminan de la sangre con rapidez. Sin embargo, el cambio de expresión de esta familia de genes tiene lugar con una frecuencia de 10^{-3} a 10^{-4} por cada generación. Por tanto, aparecerá una nueva población de espiroquetas con una nueva cubierta de lipoproteínas en la sangre, lo que anuncia un nuevo episodio febril. Estos cambios antigénicos son el motivo por el que no se usan las pruebas serológicas para diagnosticar la fiebre recurrente.

Epidemiología

A pesar del reconocimiento relativamente reciente de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos, los estudios retrospectivos han puesto de manifiesto que la enfermedad llevaba presente muchos años en ese y en otros países. La enfermedad de Lyme se ha descrito en todos los continentes, en muchos países y en todos los estados de Estados Unidos. La incidencia de la enfermedad ha aumentado de forma importante entre 1982 (497 casos descritos) y 2012 (42.743 casos notificados). **La enfermedad de Lyme es la primera infección transmitida por un vector en Estados Unidos.** La inmensa mayoría de los casos de enfermedad de Lyme se notifica en dos focos principales de infección en Estados Unidos: el nordeste y estados del Atlántico medio (de Maine a Virginia) y la zona superior de la región central (Minnesota y Wisconsin). **Las garrapatas duras son los principales vectores** de la enfermedad de Lyme: *Ixodes scapularis* en el nordeste, Atlántico medio y la región central, e *I. pacificus* en la costa occidental. *I. ricinus* es el principal vector en Europa, e *I. persulcatus* lo es en Europa Oriental y Asia. Los principales huéspedes reservorio en Estados Unidos son los ratones de patas blancas y el ciervo de cola blanca. El **ratón de patas blancas** es el huésped principal de las formas de larvas y de ninfas de las especies de *Ixodes*, y las especies de *Ixodes* adultos infectan al **ciervo de cola blanca.** Debido a que la fase de ninfa produce más del 90% de las infecciones demostradas, el ratón es el huésped más importante para el ser humano.

Las larvas de *Ixodes* se vuelven infecciosas cuando se alimentan a partir de los ratones que actúan como reservorio. La larva se transforma en una ninfa al final de la primavera y se alimenta por segunda vez de sangre; en este caso, el ser humano puede ser el huésped accidental. Aunque las borrelias se transmiten en la saliva de la garrapata durante un período de alimentación prolongado (48 horas o más), la mayoría de los pacientes no recuerda la picadura de la garrapata debido a que la ninfa tiene el tamaño de una semilla de amapola. Las ninfas maduran a adultos al final del verano y se alimentan por tercera vez. Aunque el ciervo de cola blanca es el huésped natural, el ser humano también se puede infectar durante esta fase. La mayoría de los pacientes infectados se diagnostican de junio a julio, aunque la enfermedad se puede dar durante todo el año.

Como ya se ha mencionado, el patógeno etiológico de la fiebre recurrente epidémica es *B. recurrentis*, el vector es el piojo del cuerpo humano y el ser humano constituye el único reservorio del patógeno (fig. 32.6). Los piojos se infectan después de picar a una persona infectada. Los microorganismos son ingeridos, pasan a través de la pared del intestino y se multiplican en la hemolinfa. No se cree que la enfermedad diseminada tenga lugar en los piojos; por tanto, la infección humana se produce cuando los piojos son aplastados mientras se están alimentando. Debido a que los piojos infectados no sobreviven más de unos meses, el mantenimiento de la enfermedad requiere unas condiciones sanitarias deficientes y de hacinamiento (p. ej., guerras, desastres naturales) que permitan el contacto del ser humano con los piojos infectados. Aunque las epidemias de fiebre recurrente transmitida por piojos se extendieron durante el siglo pasado de Europa Oriental a Europa Occidental, la enfermedad parece estar restringida en la actualidad a Etiopía, Eritrea, Somalia y Sudán.

Infección	Reservorio	Vector
Fiebre recidivante epidémica (vehiculada por piojos)	Humanos	Piojo del cuerpo
Fiebre recidivante endémica (vehiculada por garrapatas)	Roedores, garrapatas blandas	Garrapata blanda
Enfermedad de Lyme	Roedores, ciervos, animales domésticos, garrapatas duras	Garrapata dura

FIG. 32.6 Epidemiología de las infecciones por *Borrelia*.

Varias características diferencian a la **fiebre recurrente endémica** de la forma epidémica. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas es una **zoonosis,** en la que los roedores, los pequeños mamíferos y las garrapatas blandas (especies de *Ornithodoros*) actúan como los principales reservorios, y **diversas especies de *Borrelia*** provocan la enfermedad. Al contrario que en las infecciones transmitidas por piojos, las borrelias que producen la enfermedad endémica ocasionan una infección diseminada en las garrapatas. Por otra parte, los artrópodos son capaces de sobrevivir y mantienen un reservorio endémico de la infección por transmisión transovárica. Además,

las garrapatas pueden sobrevivir durante meses entre una picadura y la siguiente. También es posible que el afectado no recuerde un antecedente de picadura porque las garrapatas blandas pican fundamentalmente por la noche y solo permanecen adheridas unos minutos. Las garrapatas contaminan la picadura con las borrelias presentes en la saliva o en las heces. La enfermedad transmitida por las garrapatas tiene una distribución universal que se corresponde con la distribución de *Ornithodoros*. En Estados Unidos, la enfermedad se describe principalmente en los estados occidentales del país, siendo Washington y California los más frecuentes. En el resto del mundo, la enfermedad se detecta en México, Centroamérica y Sudamérica, países mediterráneos, Asia Central y gran parte de África.

Enfermedades clínicas

Enfermedad de Lyme

El diagnóstico clínico de la enfermedad de Lyme se complica como consecuencia del abanico de manifestaciones clínicas de la enfermedad producida por *B. burgdorferi* y otras especies de *Borrelia,* así como por la carencia de pruebas diagnósticas fiables. Las definiciones clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Lyme que recomiendan los CDC estadounidenses se resumen en el cuadro 32.2. A continuación se ofrece una descripción de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos. La frecuencia de las lesiones cutáneas y de las manifestaciones tardías difiere con relación a la encontrada en otros países.

Cuadro 32.2 Definición de la enfermedad de Lyme

Definición clínica

Alguno de los siguientes criterios:
Eritema migratorio (≈5 cm de diámetro).
Al menos una manifestación tardía (musculoesquelética, afectación del sistema nervioso o cardiovascular) y la confirmación en el laboratorio de la infección.

Criterios de laboratorio para el diagnóstico

Al menos uno de los siguientes:
Aislamiento de *Borrelia burgdorferi.*
Demostración de títulos diagnósticos de IgM o de IgG contra las espiroquetas.
Aumento significativo del título de anticuerpos entre la muestra de suero de la fase aguda y la de la fase de convalecencia.

Ig, inmunoglobulina.

La enfermedad de Lyme se inicia con una infección localizada inicial, evoluciona a un estadio precoz de diseminación y, en ausencia de tratamiento, puede progresar a la fase tardía con manifestaciones. Después de un período de incubación de 3 a 30 días, se forman de manera característica una o más lesiones en el lugar de la picadura de la garrapata. La lesión **(eritema migratorio)** comienza como una pequeña mácula o pápula y en las semanas siguientes va aumentando de tamaño hasta cubrir finamente una zona cuyo diámetro oscila entre 5 y 50 cm o más (fig. 32.7). La lesión suele presentar un borde rojo plano y va sufriendo una decoloración central conforme progresa; sin embargo, se pueden ver también eritema, formación de vesículas y una necrosis central. La lesión se va desvaneciendo y desaparece en un plazo de varias semanas, aunque pueden aparecer posteriormente nuevas lesiones de manera temporal. Aunque la lesión cutánea es característica de la enfermedad de Lyme, no es patognomónica. Se ha descrito una lesión cutánea similar asociada a una enfermedad de etiología desconocida (enfermedad exantemática del sur asociada a garrapatas o STARI [*Southern Tick-Associated Rash Illness*]) tras la picadura de la garrapata *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria). Estas garrapatas, que se encuentran en las regiones del sudeste y centro-sur de Estados Unidos, no están infectadas por *B. burgdorferi*. Otros signos y síntomas precoces de la enfermedad de Lyme son el malestar general, la fatiga intensa, la cefalea, la fiebre, los escalofríos, los dolores musculoesqueléticos, las mialgias y las adenopatías. La media de duración de estos síntomas es de 4 semanas.



FIG. 32.7 Exantema del eritema migratorio en el muslo del hijo del autor (PRM). Tres días después de la exposición se observó la presencia de una ninfa congestionada de una garrapata *Ixodes*. Doce días después, la erupción se acompañaba de dolor localizado y progresó hasta 5 cm de diámetro con una zona central limpia. La erupción perdió intensidad la semana siguiente con tratamiento con doxiciclina, y la infección, confirmada por cultivo de la biopsia, se resolvió sin complicaciones secundarias.

La diseminación hematógena tiene lugar en ausencia de tratamiento durante los días o las semanas siguientes al comienzo de la infección primaria. Esta etapa se caracteriza por la presencia de signos sistémicos de enfermedad (como fatiga intensa, cefalea, fiebre, malestar), artralgias, mialgias, lesiones cutáneas eritematosas, disfunción cardíaca y signos neurológicos. Aproximadamente el 60% de los pacientes con una enfermedad de Lyme no tratada sufre **artritis,** que afecta de forma típica a la rodilla; aproximadamente el 10-20% sufrirá **manifestaciones neurológicas** (sobre todo parálisis del nervio facial) y el 5% presentará **complicaciones cardíacas** (en general grados variables de bloqueo auriculoventricular).

Las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme suelen aparecer entre meses y años después de la infección inicial. La artritis puede afectar a una o más articulaciones de modo intermitente. La afectación cutánea crónica con decoloración e inflamación (**acrodermatitis crónica atrófica;** fig. 32.8) es más frecuente en la enfermedad de Lyme descrita en Europa. No se ha demostrado de forma definitiva la existencia de una enfermedad de Lyme crónica sintomática en pacientes tratados de forma adecuada.



FIG. 32.8 Acrodermatitis crónica atrófica. Lesiones cutáneas azul-rojizo características de las manifestaciones diseminadas tardías de la borreliosis de Lyme. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

Fiebre recurrente

Las presentaciones clínicas de la fiebre recurrente epidémica transmitida por piojos y de la endémica transmitida por garrapatas son esencialmente las mismas, aunque se puede desarrollar una pequeña escara pruriginosa en el lugar de la picadura de la garrapata (caso clínico 32.3). Tras 1 semana de incubación, la enfermedad se manifiesta con un cuadro súbito de escalofríos, fiebre, mialgias y cefalea. Son frecuentes la esplenomegalia y la hepatomegalia. Estos síntomas se corresponden con la fase bacteriémica de la enfermedad y desaparecen en un plazo comprendido entre 3 y 7 días, cuando se eliminan las borrelias de la sangre. La bacteriemia y la fiebre

reaparecen después de 1 semana de ausencia de fiebre. Los síntomas clínicos suelen ser más leves y durar menos tiempo en este y en los posteriores **episodios febriles.** En la enfermedad epidémica transmitida por los piojos es típica una sola recaída, mientras que en la enfermedad transmitida por la garrapata son características hasta 10 recidivas. El curso clínico y el pronóstico de la fiebre epidémica recurrente suelen ser peores que los de la enfermedad endémica, pero esto puede tener relación con el mal estado de salud de base del paciente. La mortalidad de la enfermedad endémica es menor del 5%, pero puede alcanzar hasta un 70% en la enfermedad transmitida por los piojos. La muerte se debe a insuficiencia cardíaca, necrosis hepática o hemorragia cerebral (caso clínico 32.3).

Caso clínico 32.3 Brote de fiebre recurrente por garrapatas

En agosto de 2002, el New Mexico Department of Health recibió la comunicación de un brote de fiebre recurrente por garrapatas (*MMWR* 52:809-812, 2003). Unas 40 personas habían acudido a una celebración familiar en una cabaña de las montañas del norte de Nuevo México. La mitad de los familiares hicieron noche en la cabaña. Algunos de los familiares llegaron 3 días antes de la celebración para limpiar la cabaña deshabitada. A los 4 días de la celebración, uno de los individuos que habían llegado antes consultó en el hospital local por presentar fiebre de 2 días de evolución, con escalofríos, mialgias y un exantema pruriginoso elevado en los antebrazos. Se identificaron espiroquetas en un frotis de sangre periférica. Hasta 14 personas que habían asistido a la reunión familiar desarrollaron síntomas compatibles con fiebre recurrente y mostraron resultados positivos en la serología o se reconocieron espiroquetas en los frotis de sangre. La mayoría presentó fiebre, cefaleas, artralgias y mialgias. Dentro de las paredes de la cabaña se encontraron nidos de roedores. Este brote de fiebre recurrente endémica ilustra los riesgos de exponerse a las garrapatas que se alimentan de los roedores infectados, el hecho de que no se suele recordar la picadura de la garrapata porque el tiempo de alimentación es breve y se produce durante la noche, y la naturaleza recurrente de esta enfermedad febril.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

No se recomienda el examen al microscopio de la sangre o de los tejidos de los pacientes con enfermedad de Lyme debido a que *B. burgdorferi* rara vez se observa en las muestras clínicas. Las borrelias que producen fiebre recurrente se pueden visualizar durante el período febril en las extensiones de sangre teñidas con los métodos de Giemsa o de Wright. Este último representa el método diagnóstico más sensible para la fiebre recurrente, y las extensiones son positivas para los microorganismos en más del 70% de los pacientes.

Cultivo

Algunas borrelias, entre las que se encuentran *B. recurrentis* y *B. hermsii* (una causa frecuente de fiebre recurrente endémica en Estados Unidos), se pueden cultivar *in vitro* en medios especiales. Sin embargo, estos cultivos rara vez se llevan a cabo en los laboratorios clínicos, puesto que no se dispone con facilidad de los medios y los microorganismos crecen lentamente en ellos. El cultivo de *B. burgdorferi* ha tenido un éxito limitado, aunque el aislamiento del microorganismo ha mejorado gracias al uso de medios especiales. Sin embargo, la sensibilidad del cultivo es baja en todas las muestras salvo en la lesión cutánea inicial.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos tienen una sensibilidad aproximada del 65-75% en las biopsias cutáneas, del 50-85% en el líquido sinovial y del 25% en las muestras de LCR de los pacientes con enfermedad de Lyme demostrada. Estas pruebas se suelen limitar a los laboratorios de investigación o de referencia y los resultados negativos se deberían confirmar mediante serología.

Detección de anticuerpos

Las pruebas serológicas no son útiles en el diagnóstico de la fiebre recurrente debido a la capacidad de las borrelias implicadas en esta patología de sufrir variaciones antigénicas. Por el contrario, las pruebas serológicas son la modalidad de elección ante la sospecha de enfermedad de Lyme. Las pruebas que se usan con mayor frecuencia son los **análisis de inmunofluorescencia (IFA)** y los **EIA.** La Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado más de 70 ensayos serológicos para el diagnóstico de la enfermedad de Lyme. Por desgracia, todas estas pruebas serológicas son relativamente poco sensibles en la fase aguda precoz de la enfermedad. Los anticuerpos de tipo IgM aparecen entre 2 y 4 semanas después del inicio del eritema migratorio en los pacientes no tratados; las concentraciones alcanzan un valor máximo entre las 6 y las 8 semanas de la enfermedad, y después descienden hasta alcanzar valores normales tras 4 o 6 meses. El nivel de IgM puede permanecer elevado en algunos pacientes con infección persistente. Los anticuerpos tipo IgG aparecen en una fase posterior. Sus valores alcanzan los títulos más elevados después de 4 a 6 meses de enfermedad y persisten durante la fase de manifestaciones tardías. Por tanto, la mayoría de los pacientes con complicaciones tardías de la enfermedad de Lyme tienen anticuerpos detectables contra *B. burgdorferi,* aunque los valores pueden estar disminuidos en los sujetos tratados con antibióticos. La detección de anticuerpos en el LCR se considera un indicio claro de neuroborreliosis.

Aunque las reacciones cruzadas son infrecuentes, los resultados serológicos positivos se deben interpretar con cautela, especialmente cuando los títulos sean bajos (cuadro 32.3). La mayoría de los falsos positivos se dan en pacientes con sífilis. Estos resultados falsos se pueden excluir haciendo una prueba no treponémica para la sífilis; el resultado es negativo en los pacientes con enfermedad de Lyme. Los análisis mediante Western blot han confirmado la especificidad de una reacción EIA o IFA positiva. En una muestra con resultados negativos en la EIA o IFA no es preciso realizar más pruebas. Se pueden encontrar directrices para la interpretación del Western blot en la página web de los CDC (www.cdc.gov). La heterogeneidad antigénica de *B. burgdorferi* y de otras especies de *Borrelia* implicadas en la enfermedad de Lyme afecta a la sensibilidad de las pruebas. No se conoce la magnitud de este problema en Estados Unidos, pero parece que es significativo en Europa y en Asia, donde muchas especies de *Borrelia* producen la enfermedad de Lyme. En el momento actual, las pruebas serológicas se deben considerar como pruebas de confirmación y no se han de realizar en ausencia de unos antecedentes y una sintomatología compatibles con la enfermedad de Lyme.

Cuadro 32.3 Bacterias y enfermedades asociadas a las reacciones cruzadas de las pruebas serológicas de la borreliosis de Lyme

Treponema pallidum
Espiroquetas orales
Otras especies de *Borrelia*
Artritis reumatoide juvenil
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Mononucleosis infecciosa
Endocarditis bacteriana subaguda

Tratamiento, prevención y control

Las manifestaciones precoces de la **enfermedad de Lyme** se tratan de forma eficaz con la administración oral de **amoxicilina, doxiciclina** o **cefuroxima.** La antibioterapia disminuye la probabilidad y la gravedad de las complicaciones tardías. A pesar del tratamiento, la artritis de Lyme y la acrodermatitis crónica atrófica todavía afectan a un pequeño número de pacientes. Para el tratamiento de estas manifestaciones se ha usado cefuroxima, doxiciclina o amoxicilina oral. Los pacientes con artritis de repetición o enfermedad de los sistemas nerviosos central o periférico necesitan tratamiento parenteral con ceftriaxona, cefotaxima o penicilina G intravenosas. Los pacientes ya tratados con síntomas crónicos («síndrome postenfermedad de Lyme») deberían recibir tratamiento sintomático, porque no se dispone de pruebas de que los ciclos múltiples de antibioterapia oral o parenteral alivien los síntomas.

La **fiebre recurrente** se ha tratado de manera eficaz con **tetraciclinas** y **penicilinas.** Las tetraciclinas son el fármaco de elección, pero están contraindicadas en las mujeres embarazadas y en los niños pequeños. Puede producirse una reacción de Jarisch-Herxheimer (una reacción de tipo *shock* con escalofríos, leucopenia, un aumento de la temperatura y un descenso de la presión arterial) en los pacientes a las pocas horas del inicio del tratamiento, y se debe manejar con cuidado. Esta reacción se corresponde con la muerte rápida de las borrelias y con la posible liberación de productos tóxicos.

La prevención de las enfermedades por *Borrelia* transmitidas por garrapatas engloba la elusión de las garrapatas y su hábitat natural, el uso de ropa protectora como pantalones largos metidos por dentro de los calcetines y la aplicación de repelentes para insectos. El control de los roedores también es importante en la prevención de la fiebre recurrente endémica. La enfermedad epidémica transmitida por los piojos se controla por medio de aerosoles de despiojamiento y la mejora de las condiciones higiénicas.

No se dispone de vacunas para la fiebre recurrente. En 2002 se retiró de mercado de Estados Unidos una vacuna recombinante dirigida contra el antígeno OspA de *B. burgdorferi*.

Leptospira

La taxonomía del género *Leptospira* es fuente de gran confusión. Tradicionalmente, el género se ha agrupado por sus propiedades fenotípicas, sus relaciones serológicas y su patogenia. Las cepas patógenas se incluían dentro de la especie *Leptospira interrogans*, mientras que las cepas no patógenas se englobaban en la especie *Leptospira biflexa*. Cada una de las dos especies contenía un gran número de serovariantes (es decir, grupos diferentes a nivel serológico). Sin embargo, esta clasificación no se corresponde con el análisis de ácidos nucleicos, que respalda la división del género *Leptospira* en tres géneros que constan de 24 especies. Con el fin de evitar confusiones, en este texto las leptospiras se dividirán en patógenas (para el ser humano) o no patógenas sin hacer referencia a ninguna especie ni serovariantes específicas.

Fisiología y estructura

Las leptospiras son unas **espiroquetas finas y enroscadas** (0,1 × 6 a 20 µm) con un gancho en uno o en ambos extremos puntiagudos (fig. 32.9). Dos flagelos periplasmáticos que prolongan la longitud de la célula bacteriana y se anclan en dos extremos opuestos se ocupan de la movilidad. Las leptospiras son aerobios obligados y su temperatura óptima de crecimiento es de 28-30 °C en medios de cultivo complementados con vitaminas, ácidos grasos de cadena larga y sales de amonio. La relevancia clínica de este hecho es que estos microorganismos pueden cultivarse en medios muy especializados a partir de muestras clínicas procedentes de sujetos infectados, aunque no suele hacerse a menudo.



FIG. 32.9 Tinción de plata de leptospiras en cultivo. Se muestra un cuerpo muy enroscado con extremos en forma de gancho. (De Emond, R., Rowland, H., 1995. *Color Atlas of Infectious Diseases,* third ed. Wolfe London, UK.)

Patogenia e inmunidad

Las leptospiras patógenas pueden producir una infección subclínica, una enfermedad seudogripal febril leve o una enfermedad sistémica grave **(enfermedad de Weil),** con insuficiencia hepática y renal, vasculitis extensa, miocarditis y muerte. La gravedad de la enfermedad se ve influida por el número de microorganismos implicados en la infección, el estado inmunitario del huésped y la virulencia de la cepa infectante.

Debido a que las leptospiras son finas y móviles, pueden **penetrar a través de las membranas mucosas intactas o la piel a través de pequeños cortes o abrasiones.** Se pueden extender a través de la sangre hasta todos los tejidos, incluido el sistema nervioso central. Las leptospiras se multiplican rápidamente y dañan el endotelio de los pequeños vasos, lo que da lugar a las principales manifestaciones de la enfermedad (p. ej., meningitis, disfunción hepática o renal, hemorragia). Los microorganismos se pueden **encontrar en la sangre o en el LCR al inicio de la enfermedad, y en la orina en los últimos estadios.** La eliminación de las leptospiras se produce como consecuencia del desarrollo de la inmunidad humoral. Sin embargo, las manifestaciones tardías de la enfermedad, como la lesión vascular con aumento de la permeabilidad vascular, se asocian con la respuesta inmunitaria a los microorganismos.

Epidemiología

La leptospirosis tiene una distribución universal. Cada año se describen alrededor de 100 infecciones en personas residentes en Estados Unidos y sus territorios, y la mayoría de los casos corresponde a Puerto Rico y Hawái. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad está claramente subestimada puesto que la mayoría de las infecciones son leves y se diagnostican de manera errónea como un «síndrome vírico» o como una meningitis vírica aséptica. Debido a que muchos estados no comunicaban esta enfermedad a los servicios públicos de salud, su declaración obligatoria finalizó en 1995; sin embargo, se restituyó como enfermedad de declaración obligatoria a nivel nacional en 2013.

Las leptospiras infectan dos tipos de huéspedes: huéspedes «reservorio» y huéspedes accidentales. Las infecciones crónicas endémicas se establecen en los **huéspedes reservorio,** que actúan como reservas permanentes de las bacterias. Se han asociado distintas especies y serovariedades de leptospiras a huéspedes «reservorio» específicos (lo cual reviste importancia en los estudios epidemiológicos). **Los reservorios más frecuentes son los roedores y otros mamíferos de pequeño tamaño.** Las leptospiras suelen producir

infecciones asintomáticas en su huésped reservorio, en el que colonizan los túbulos renales y se eliminan en la orina en grandes concentraciones. Los riachuelos, los ríos, las aguas estancadas y la tierra húmeda se pueden contaminar con la orina de los animales infectados, ya que los microorganismos son capaces de sobrevivir hasta 6 semanas en estas localizaciones. El agua contaminada o la exposición directa a animales infectados pueden constituir el origen de la infección en los **huéspedes accidentales** (como perros, animales de granja, ser humano).

La mayoría de las infecciones del ser humano son consecuencia de la exposición en los momentos de ocio a las aguas contaminadas (como lagos) o bien de la exposición profesional a los animales infectados (granjeros, trabajadores de los mataderos y veterinarios). La mayoría de las infecciones que afectan al ser humano se registran durante los meses cálidos, cuando la exposición relacionada con actividades de ocio es más frecuente. No se ha documentado la transmisión horizontal de una persona a otra. Por definición, el estado de portador crónico no existe en los huéspedes accidentales (caso clínico 32.4).

Caso clínico 32.4 Leptospirosis en los participantes de triatlón

Se han publicado algunos casos de leptospirosis en atletas que participaron en competiciones acuáticas. En 1998, los responsables de salud pública describieron leptospirosis en los participantes en competiciones de triatlón en Illinois y Wisconsin (*MMWR* 47:673-676, 1998). Un total de 866 atletas participaron en la competición de Illinois el 21 de junio de 1998 y 648 lo hicieron en la competición de Wisconsin el 5 de julio del mismo año. La definición de caso de leptospirosis utilizada para este estudio fue la aparición de fiebre seguida de al menos dos de los siguientes síntomas o signos: escalofríos, cefaleas, mialgias, diarrea, dolor ocular u ojos rojos. El 9% de los participantes cumplió estos criterios de definición de caso; dos tercios de ellos solicitaron ayuda médica, incluido el tercio de casos que debieron ser ingresados en el hospital. La leptospirosis se confirmó en un porcentaje de estos pacientes mediante pruebas serológicas. Estos brotes ilustran el posible riesgo de nadar en aguas contaminadas, la presentación de la leptospirosis en personas que previamente estaban sanas y la gravedad que puede tener este proceso.

Enfermedades clínicas

La mayoría de las infecciones humanas asociadas a leptospiras son asintomáticas en la clínica y tan solo se detectan mediante la demostración de la presencia de anticuerpos específicos. La infección se introduce a través de abrasiones de la piel o la conjuntiva. Las infecciones sintomáticas aparecen tras un período de incubación de 1 a 2 semanas y tienen lugar en dos fases. La fase inicial es semejante a un síndrome seudogripal, con fiebre y mialgias, escalofríos, cefaleas, vómitos y diarrea. Durante esta fase, el paciente presenta bacteriemia por leptospiras y los microorganismos se pueden aislar con frecuencia del LCR, incluso en ausencia de síntomas meníngeos. La fiebre y las mialgias pueden remitir después de 1 semana, pero el paciente puede pasar a la segunda fase, la cual se caracteriza por una enfermedad grave con inicio súbito de cefalea, mialgias, escalofríos, dolor abdominal y sufusión conjuntival (es decir, enrojecimiento de los ojos). La enfermedad grave puede evolucionar a insuficiencia circulatoria, trombocitopenia, hemorragia y disfunción hepática y renal.

La leptospirosis del sistema nervioso central se puede confundir con una **meningitis vírica aséptica** debido a la ausencia habitual de complicaciones y a la baja tasa de mortalidad. El cultivo del LCR suele arrojar resultados negativos en esta fase. Por el contrario, la forma ictérica de la enfermedad generalizada (alrededor del 10% de todas las infecciones sintomáticas) representa un proceso de mayor gravedad y se asocia a una mortalidad cercana al 10-15%. Aunque la afectación hepática con ictericia (denominada enfermedad ictérica o **enfermedad de Weil**) es llamativa en los pacientes con leptospirosis sistémica, no se observa necrosis hepática, y los sujetos que sobreviven no presentan lesiones hepáticas permanentes. Igualmente, la mayoría de los pacientes recupera completamente la función renal. También puede darse una leptospirosis congénita. Esta enfermedad se caracteriza por el inicio brusco de cefalea, fiebre, mialgias y un exantema difuso.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

Las leptospiras se encuentran en el límite del poder de resolución del microscopio óptico como consecuencia de su escaso grosor, por lo que no se pueden visualizar con facilidad a través de microscopia óptica convencional. Ni la tinción de Gram ni la de plata son fiables para la detección de las leptospiras. La microscopia de campo oscuro también es relativamente poco sensible y puede dar lugar a hallazgos inespecíficos cuando existen fragmentos celulares.

Cultivo

Las leptospiras se pueden cultivar en medios especiales (Fletcher, Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris o Tween-80 con albúmina). Crecen lentamente (tiempo de generación, de 6 a 16 horas), requieren una incubación a 28-30 °C durante un período que puede ser hasta de 4 meses; sin embargo, la mayoría de los cultivos arrojan resultados positivos a las 2 semanas. En concordancia con las dos fases de la enfermedad, las leptospiras están presentes en la sangre o el LCR durante los primeros 10 días de la infección, y en la orina después de la primera

semana y hasta un período tan prolongado como 3 meses. Puesto que la concentración de microorganismos en la sangre, el LCR y la orina puede ser baja, se deben recoger varias muestras en el sujeto con sospecha de leptospirosis. Además, los inhibidores presentes en la sangre y en la orina pueden retrasar o evitar el aislamiento de las leptospiras. De igual modo, la orina se trata con el fin de neutralizar el pH y se concentra por centrifugación. A continuación, se inoculan algunas gotas del sedimento en el medio de cultivo. El crecimiento *in vitro* de las bacterias se detecta mediante la microscopia de campo oscuro.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Los primeros trabajos que utilizaban sondas de ácidos nucleicos para la detección de las leptospiras han tenido un éxito limitado. Las técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., PCR) son más sensibles que los cultivos. Desafortunadamente, esta técnica no está ampliamente disponible en la actualidad, particularmente en países con recursos limitados en los que la enfermedad es frecuente.

Detección de anticuerpos

Debido a la necesidad de medios especiales y de una incubación prolongada, la mayoría de los laboratorios no tratan de cultivar las leptospiras y se centran en las técnicas serológicas. El método de referencia de todas las pruebas serológicas es la **prueba de aglutinación microscópica (MAT).** Esta prueba determina la capacidad del suero del paciente para aglutinar las leptospiras vivas. Debido a que está dirigida contra serotipos específicos, es necesario usar mezclas de antígenos de leptospira. Se mezclan diluciones seriadas del suero del paciente con los antígenos de la prueba y posteriormente se examinan al microscopio para observar la aglutinación. Las aglutininas aparecen en la sangre de los pacientes no tratados después de los días 5-7 de la enfermedad, aunque esta respuesta se puede retrasar hasta varios meses. Los pacientes infectados tienen un título de al menos 1:800 (es decir, se detectan aglutininas a una dilución de 1:800 del suero del paciente), o un aumento de cuatro veces de los títulos de anticuerpos. Los pacientes tratados con antibióticos pueden tener una respuesta humoral más débil o no tener títulos diagnósticos. Los anticuerpos aglutinantes se detectan muchos años después de la enfermedad aguda, por lo que la presencia de bajos niveles de anticuerpos puede representar una respuesta humoral disminuida en un paciente con enfermedad aguda tratado o bien anticuerpos residuales en un individuo con una infección anterior por leptospiras que pasó inadvertida. Puesto que la MAT utiliza microorganismos vivos, se realiza exclusivamente en laboratorios de referencia. Otras pruebas alternativas, como la hemaglutinación indirecta, la aglutinación en portaobjetos y el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) son menos sensibles y específicas. Se emplean para cribar a un paciente, pero cualquier resultado positivo ha de confirmarse mediante la prueba de aglutinación microscópica o, a ser posible, un cultivo. Tienen lugar reacciones cruzadas con otras infecciones por espiroquetas (como sífilis, fiebre recurrente, enfermedad de Lyme) y legionelosis.

Tratamiento, prevención y control

La leptospirosis no suele ser mortal, especialmente en ausencia de ictericia. Los pacientes deben recibir tratamiento intravenoso con **penicilina** o **doxiciclina.** La doxiciclina, pero no la penicilina, se puede usar para prevenir la enfermedad en sujetos expuestos a animales infectados o a agua contaminada con orina. Es difícil erradicar la leptospirosis porque está ampliamente extendida en los animales salvajes y domésticos. Sin embargo, se ha visto que la vacunación del ganado y de las mascotas es útil en la reducción de la incidencia de la enfermedad en estas poblaciones y, por tanto, la posterior exposición del ser humano. El control de los roedores también es eficaz en la eliminación de la leptospirosis de las comunidades.

Bibliografía

Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, et al. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:484–509.

Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ. The endemic treponematoses. *Microbes Infect*. 2002;4:83–94.

Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012*. Atlanta: U. S. Department of Health and Human Services; 2013.

Feder Jr HM, Johnson BJ, O'Connell S, et al. Review article: a critical appraisal of chronic Lyme disease. *N Eng J Med*. 2007;357:1422–1430.

Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, et al. Sensitivity, specificity and likelihood rations of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2013;89:251–256.

Jafari Y, Peeling RW, Shivkumar S, et al. Are Treponema pallidum–specific rapid and point-of-care tests for syphilis accurate enough for screening in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8.

LaFond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:29–49.

Levitt PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:296–326.

Mitja O, Asiedu K, Mabey D. *Yaws. Lancet*. 2013;381:763–773.

Rothschild BM. History of syphilis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1454–1463.

Shapiro E. Lyme disease. *N Eng J Med*. 2014;370:1724–1731.

Steere AC, McHugh G, Damle N, et al. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47:188–195.

Toner B. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S130–S146.

Wormser GP. Early Lyme disease. *N Eng J Med*. 2006;354:2794–2801.

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1089–1134.

Estudio de un caso y preguntas

Una mujer de 18 años refirió dolor en la rodilla de 2 semanas de evolución. Tres meses antes, y poco después de unas vacaciones en Connecticut (Estados Unidos), observó la presencia de una zona circular de enrojecimiento en la pierna izquierda de un diámetro aproximado de 10 cm. Durante las 2 semanas siguientes, esta zona aumentó de tamaño y el borde se volvió más marcado; sin embargo, el exantema desapareció gradualmente. Unos días después de la desaparición del exantema, comenzó a presentar cefalea, falta de concentración y náuseas. Los síntomas cedieron gradualmente. El dolor de la rodilla comenzó alrededor de 1 mes después de la desaparición de estos síntomas. A la exploración de la rodilla, se observaba un ligero dolor con la palpación. Se aspiró una pequeña cantidad de líquido de la articulación, y se constató una elevación del recuento de leucocitos. En el suero de la paciente se observaron anticuerpos contra *B. burgdorferi* (títulos de 1:32 y 1:1.024 de IgM y de IgG, respectivamente), lo que confirmaba el diagnóstico clínico de artritis de Lyme.

1. ¿Cuáles son las manifestaciones precoces y tardías de la enfermedad de Lyme?
2. ¿Cuáles son las limitaciones de las siguientes pruebas diagnósticas en la enfermedad de Lyme: microscopia, cultivo y serología? ¿En qué se diferencian de las pruebas diagnósticas para las otras fiebres recurrentes?
3. Enumere dos ejemplos de cada una de las pruebas treponémicas y no treponémicas para la sífilis. ¿Qué resultados a estas pruebas esperaría encontrar en los pacientes con sífilis primaria, secundaria y tardía?
4. ¿Cuáles son los reservorios y los vectores para la sífilis, la fiebre recurrente endémica y epidémica, la enfermedad de Lyme y la leptospirosis?
5. ¿Qué pruebas diagnósticas se pueden usar en el diagnóstico de la leptospirosis?

33: Mycoplasma

Una niña de 13 años ingresó en el hospital con una historia de 5 días de fiebre y tos no productiva. Había recibido 3 días de tratamiento con una cefalosporina de forma ambulatoria sin que se aliviasen los síntomas. Al ingreso, la exploración del tórax reveló estertores crepitantes bilaterales y matidez a la percusión, y en la radiografía de tórax se apreciaba un infiltrado en el lóbulo inferior derecho. Las tinciones y los cultivos fueron negativos, pero la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycoplasma pneumoniae* fue positiva.

1. ¿Qué tiene de singular la estructura celular de los micoplasmas? ¿De qué modo afecta este hecho a su sensibilidad a los antibióticos?
2. ¿Qué infecciones se atribuyen a *Mycoplasma pneumoniae*? ¿Y a *M. genitalium*?
3. ¿Cuál es la prueba más sensible para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae*?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Mycoplasma pneumoniae

Palabras clave

Ausencia de pared celular, persona a persona, traqueobronquitis.

Biología y virulencia

- La bacteria más pequeña de vida libre; capaz de atravesar los poros de 0,45 µm de los filtros.
- La ausencia de pared celular y una membrana que contiene esteroles son características únicas entre las bacterias.
- Velocidad de crecimiento lento (tiempo de generación, 6 horas); aerobio estricto.
- La adhesina P1 se une a la base de los cilios de las células epiteliales, lo que lleva a pérdida de las células del epitelio ciliado.
- Estimula la migración de las células inflamatorias y la liberación de citocinas.

Epidemiología

- Distribución universal sin incidencia estacional (en contraposición con la enfermedad que producen la mayoría de los patógenos respiratorios).
- Infecta fundamentalmente a niños de entre 5 y 15 años, pero todos los grupos de población son susceptibles a la enfermedad.
- Se transmite por la inhalación de las gotitas aerosolizadas.

Enfermedades

- Patógeno humano estricto.
- Consúltense las enfermedades en la tabla 33.1.

Diagnóstico

- Véase la tabla 33.2.

Tratamiento, prevención y control

- El fármaco de elección es la eritromicina, la doxiciclina o las nuevas fluoroquinolonas.
- La inmunidad a la reinfección no dura toda la vida, y las vacunas no se han mostrado eficaces.

Tabla 33.1

Micoplasmas con importancia clínica

Microorganismos	Localización	Enfermedad en el ser humano
Mycoplasma pneumoniae	Aparato respiratorio	Traqueobronquitis, faringitis, neumonía, complicaciones secundarias (neurológicas, pericarditis, anemia hemolítica, artritis, lesiones mucocutáneas)
M. genitalium	Aparato genitourinario	Uretritis no gonocócica, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria
M. hominis	Aparato respiratorio, aparato genitourinario	Pielonefritis, fiebre puerperal, infecciones sistémicas en inmunodeprimidos

Tabla 33.2

Pruebas diagnósticas de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

Prueba	Valoración
Microscopia	La prueba no es útil porque los microorganismos no tienen pared celular y no se tiñen con los reactivos convencionales
Cultivo	La prueba es lenta (2-6 semanas para dar resultado positivo) y no es sensible; la mayoría de los laboratorios no disponen de ella
Diagnóstico molecular	Las pruebas de amplificación basadas en la PCR disponen de una excelente sensibilidad; no se ha definido bien la especificidad
SEROLOGÍA	
Fijación del complemento	Los títulos de anticuerpos contra antígenos glucolípidos alcanzan un valor máximo tras 4 semanas y se mantienen durante 6-12 meses; sensibilidad y especificidad bajas; rara vez se utiliza en la actualidad
Enzimoinmunoanálisis	Se dispone de un gran número de pruebas dotadas de unas sensibilidades y especificidades variables; las pruebas dirigidas a la proteína adhesina P1 podrían ser las más específicas
Crioaglutininas	La sensibilidad y la especificidad son bajas, y se producen reacciones cruzadas con otros patógenos respiratorios (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus); aunque se trata de una prueba frecuentemente utilizada, no se recomienda su aplicación

El orden Mycoplasmatales se subdivide en cuatro géneros: *Eperythrozoon*, *Haemobartonella*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. El género con mayor significación clínica es *Mycoplasma* (127 especies) y la especie más importante es *M. pneumoniae* (llamado también **agente de Eaton** por el investigador que lo aisló por primera vez). *M. pneumoniae* causa enfermedades del aparato respiratorio, como traqueobronquitis y neumonía. Otros patógenos que se aíslan con frecuencia son *M. genitalium y M. hominis* (tabla 33.1).

Fisiología y estructura

Los microorganismos del género *Mycoplasma* son las **bacterias más pequeñas de vida libre.** Son peculiares debido a la **ausencia de pared celular** y a la presencia de **esteroles** en su membrana celular. Por el contrario, otras bacterias que carecen de pared celular (conocidas como **formas L**) no poseen esteroles en la membrana celular y pueden formar paredes celulares en condiciones de crecimiento adecuadas. La ausencia de pared celular confiere resistencia a los micoplasmas contra las penicilinas, las cefalosporinas, la vancomicina y otros antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared celular.

Los micoplasmas adoptan formas pleomorfas, que van desde cocos de 0,2-0,3 µm hasta bacilos de 0,1-0,2 µm de ancho y 1-2 µm de longitud. Muchos pueden atravesar los filtros de 0,45 µm que se emplean para eliminar las bacterias de las soluciones y por eso se pensó inicialmente que los micoplasmas eran virus. Sin embargo, estos microorganismos se dividen por fisión binaria (típico de todas las bacterias), crecen en medios artificiales acelulares y contienen tanto ácido ribonucleico como ácido desoxirribonucleico. Los micoplasmas son anaerobios facultativos (excepto *M. pneumoniae*, que es un **aerobio estricto**) y necesitan esteroles exógenos que les proporciona el suero animal que se añade al medio de crecimiento. Los micoplasmas **crecen lentamente,** con un tiempo de generación de 1 a 16 horas, y la mayoría forman colonias pequeñas que resultan difíciles de detectar sin una incubación prolongada.

Patogenia e inmunidad

M. pneumoniae es un patógeno extracelular que se adhiere al epitelio respiratorio mediante una estructura de anclaje especializada, que se forma en un extremo de la célula. Esta estructura está constituida por un complejo de proteínas para adherencia, en la que destaca la **adhesina P1** como la más importante. Las adhesinas interactúan de manera específica con los receptores de glucoproteínas sialidadas en la base de los cilios de la superficie de las células epiteliales (así como en la superficie de los eritrocitos). A continuación tiene lugar la ciliostasis, tras la que son destruidos en primer lugar los cilios y posteriormente las células del epitelio ciliar. La pérdida de estas células interfiere en el aclaramiento normal de las vías respiratorias superiores y permite que las vías respiratorias inferiores se contaminen con microorganismos. Este proceso es el responsable de la tos persistente que tienen los pacientes con enfermedad sintomática. *M. pneumoniae* funciona como un superantígeno y estimula la migración de las células inflamatorias al lugar de la infección y la liberación de citocinas por estas, inicialmente factor de necrosis tumoral α e interleucina (IL) 1 y posteriormente IL-6. Este proceso participa tanto en la eliminación de las bacterias como en la enfermedad.

Varias especies de *Mycoplasma* son capaces de cambiar rápidamente la expresión de las lipoproteínas de superficie, lo que probablemente tenga importancia para evadir la respuesta inmunitaria del huésped y establecer infecciones persistentes o crónicas.

Epidemiología

M. pneumoniae es un patógeno humano estricto. La enfermedad respiratoria (es decir, traqueobronquitis, neumonía) producida por *M. pneumoniae* tiene una distribución universal durante todo el año, sin que exista ningún aumento de la actividad de carácter estacional. La enfermedad epidémica se produce cada 4-8 años. La enfermedad es más frecuente en los niños en edad escolar y en los adultos jóvenes (de 5 a 15 años), aunque todos los grupos de edad son susceptibles.

Se ha estimado que cada año se producen 2 millones de casos de neumonía por *M. pneumoniae* y 100.000 ingresos hospitalarios relacionados con esta entidad en Estados Unidos. Sin embargo, la enfermedad por *M. pneumoniae* no es de declaración obligatoria, y no se dispone ampliamente de pruebas diagnósticas fiables, por lo que no se conoce cuál es su verdadera incidencia.

M. pneumoniae coloniza la nariz, la garganta, la tráquea y las vías respiratorias inferiores de los sujetos infectados y se disemina a través de las gotículas respiratorias más grandes durante los episodios de tos. La infección se suele diseminar entre compañeros de clase, familiares o contactos estrechos. La tasa de ataque es mayor en niños que en adultos (media global, alrededor del 60%), probablemente debido a que la mayoría de los adultos disfruta de una inmunidad parcial como consecuencia de una exposición previa. El período de incubación y el tiempo de infectividad son prolongados; por tanto, la enfermedad puede persistir durante meses. *M. pneumoniae* no forma parte de la flora normal de las mucosas en humanos; sin embargo, se describen portadores prolongados tras la enfermedad sintomática.

La colonización del aparato genitourinario con *M. hominis* y *M. genitalium* es frecuente y aumenta después de la pubertad, lo que se corresponde con la actividad sexual. Alrededor del 15% de los hombres y de las mujeres sexualmente activos están colonizados por *M. hominis,* mientras que una proporción mayor lo está por *M. genitalium*. La incidencia del estado de portador en adultos que son sexualmente inactivos no es mayor que la de los niños en la etapa prepuberal.

Enfermedades clínicas

La exposición a *M. pneumoniae* produce típicamente un estado de **portador asintomático.** La presentación clínica más frecuente de la infección por *M. pneumoniae* es la **traqueobronquitis.** A las 2-3 semanas de la exposición aparece febrícula, malestar, cefalea y tos seca sin expectoración. Puede aparecer también una **faringitis** aguda. Los síntomas empeoran de forma gradual en los siguientes días y pueden persistir durante 2 semanas o más. Las vías bronquiales se infiltran por linfocitos y células plasmáticas. También se puede producir una neumonía (conocida como **neumonía atípica** primaria o neumonía «ambulatoria»), en la que se observa una neumonía parcheada en las radiografías de tórax que característicamente es más llamativa de lo que lo son los hallazgos físicos. Las mialgias y los síntomas digestivos son infrecuentes. Las complicaciones secundarias incluyen alteraciones neurológicas (p. ej., meningoencefalitis, parálisis y mielitis), pericarditis, anemia hemolítica, artritis y lesiones mucocutáneas (caso clínico 33.1).

Caso clínico 33.1 Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* en un adulto joven

Caxboeck y cols. (*Wien Klin Wochenschr* 119:379-384, 2007) describieron un caso raro de neumonía mortal por *M. pneumoniae* en una mujer de 18 años previamente sana. Antes del ingreso hospitalario, la paciente había consultado al médico de cabecera por síntomas respiratorios y la radiografía de tórax era compatible con neumonía. Se le prescribió una fluoroquinolona, pero la enferma no respondió. Cuando fue ingresada en el hospital, tenía fiebre de 40 °C y tos con expectoración. Se cambió el antibiótico por un macrólido y cefalosporina, pero el estado de la paciente siguió deteriorándose con progresión de los infiltrados pulmonares, aparición de derrame pleural bilateral y datos de insuficiencia hepática. A pesar del tratamiento antibiótico intensivo y el soporte respiratorio, la paciente desarrolló una neumonía hemorrágica con insuficiencia multiorgánica y falleció en el día 35 de ingreso. El diagnóstico de infección por *M. pneumoniae* se basó en la serología positiva y en la ausencia de otros patógenos respiratorios en los estudios microscópicos, los cultivos y las pruebas antigénicas. Aunque el diagnóstico mediante cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa hubiera resultado más convincente, este caso ilustra la susceptibilidad de los adultos a las infecciones por micoplasma y el riesgo raro, aunque bien descrito, de que aparezcan complicaciones graves en pacientes susceptibles. Se debe recordar también que esta paciente probablemente presentara alguna alteración inmunológica no diagnosticada que aumentó su susceptibilidad a este patógeno.

Dado que la vía genitourinaria se coloniza por otras especies de *Mycoplasma*, resulta difícil determinar la implicación de estos microorganismos en un paciente concreto. Sin embargo, se acepta que *M. genitalium* produce uretritis no gonocócica, cervicitis y enfermedad pélvica inflamatoria; y *M. hominis* puede ser causa de pielonefritis, fiebres puerperales e infecciones sistémicas en inmunodeprimidos. Los indicios que relacionan estos microorganismos con estas enfermedades se basan en la detección de las bacterias de las muestras de los pacientes infectados, una respuesta serológica al microorganismo, la mejoría clínica después del tratamiento con los antibióticos específicos, la demostración de la enfermedad en un modelo animal o una combinación de estos hallazgos.

Diagnóstico de laboratorio

La microscopia no tiene valor diagnóstico porque los micoplasmas se tiñen poco con la tinción de Gram (tabla 33.2). Del mismo modo, las pruebas antigénicas tienen una sensibilidad y especificidad bajas y no se recomiendan. Las pruebas diagnósticas más sensibles son las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de dianas específicas de la especie, aunque aún no se ha establecido la especificidad para los micoplasmas patógenos. *M. pneumoniae* se puede aislar en los cultivos a partir de los lavados faríngeos, de los lavados bronquiales o del esputo expectorado; sin embargo, los microorganismos crecen lentamente (tiempo de generación, 6 horas) y necesitan medios suplementados con suero (aporta esteroles), extracto de levadura (para precursores de los ácidos nucleicos), glucosa, un indicador de pH y penicilina (para inhibir a otras bacterias). Aunque un cultivo positivo es un indicio definitivo de enfermedad, es relativamente **poco sensible.** Se dispone de pruebas serológicas para *M. pneumoniae.* Se han comercializado algunos enzimoinmunoanálisis para la detección de anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) e IgG. En general, estas pruebas resultan más sensibles que los cultivos. El inconveniente de estas pruebas es que se deben recoger los sueros en las fases iniciales de la enfermedad y después repetirlos a las 3-4 semanas para demostrar el aumento del título de los anticuerpos. Históricamente, se emplearon reacciones no específicas a los glucolípidos de la membrana externa de *M. pneumoniae* por la producción de **crioaglutininas** (anticuerpos IgM que se unen al antígeno I de la superficie de los eritrocitos humanos a 4 °C). Esta prueba es poco sensible e inespecífica, por lo que no se debería realizar. *M. hominis* es un anaerobio facultativo que crece en 1 a 4 días. Las colonias tienen un aspecto característico «de huevo frito» grande y la inhibición de su crecimiento con antisueros específicos se usa para distinguirlos de otros micoplasmas genitales. *M. genitalium* tiene un crecimiento muy lento en cultivo, por lo que la prueba diagnóstica de elección es la amplificación de ácidos nucleicos.

Tratamiento, prevención y control

Los macrólidos (p. ej., azitromicina), las tetraciclinas (especialmente la doxiciclina) y las fluoroquinolonas son eficaces para tratar las infecciones por *M. pneumoniae,* aunque las tetraciclinas y las fluoroquinolonas se reservan para los adultos. La azitromicina se usa ampliamente para tratar las infecciones por *M. pneumoniae,* aunque la resistencia se ha vuelto frecuente en algunas regiones (p. ej., más del 90% en Asia). *M. genitalium* suele ser resistente a los macrólidos (p. ej., azitromicina) y las fluoroquinolonas, por lo que el tratamiento de muchas infecciones es problemático. *M. hominis* es resistente a los macrólidos y algunas veces a las tetraciclinas. Se ha usado la clindamicina para tratar las infecciones producidas por estas cepas resistentes.

La prevención de la enfermedad por *Mycoplasma* es problemática. Las infecciones por *M. pneumoniae* se propagan por contacto estrecho; por tanto, el aislamiento de las personas infectadas teóricamente reduciría el riesgo de infección. Sin embargo, el aislamiento es impracticable, puesto que los pacientes suelen ser infecciosos durante un período de tiempo prolongado, incluso mientras están recibiendo antibióticos. Tanto las vacunas inactivadas como las vivas atenuadas han presentado malos resultados. La inmunidad protectora que confiere esta infección es baja. Las infecciones por *M. hominis* y *M. genitalium* se transmiten por contacto sexual. Por tanto, estas enfermedades se pueden prevenir evitando los contactos sexuales sin protección.

Bibliografía

Citti C, Nouvel L, Baranowski E. Phase and antigenic variation in mycoplasmas. *Future Microbiol*. 2010;5:1073–1085.

Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart L. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61:418–426.

Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart L. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61:418–426.

Loens K, Ursi D, Goossens H, et al. Molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4915–4923.

Meyer P, van Rossum A, Vink C. *Mycoplasma pneumoniae* in children: carriage, pathogenesis, and antibiotic resistance. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:220–227.

Waites K, Talkington D. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:697–728.

Estudio de un caso y preguntas

Una estudiante universitaria de 21 años presentó letargo, cefalea, tos, febrícula, escalofríos y sudoración nocturna. Cuando fue examinada en el centro de salud, tenía tos no productiva y disnea de esfuerzo. El pulso era de 95 latidos/min y la frecuencia respiratoria de 28 respiraciones/min. La faringe tenía un aspecto eritematoso; a la auscultación tenía roncus y sibilancias diseminadas sin signos de condensación. Los resultados de la radiografía de tórax mostraban infiltrados parcheados. Una tinción de Gram del esputo reveló la presencia de numerosos leucocitos, pero no de microorganismos. El título de anticuerpos en la prueba de fijación del complemento para *Mycoplasma* que se llevó a cabo en una muestra recogida en el momento del ingreso fue de 1:8; el título en una muestra recogida 1 semana más tarde fue de 1:32. La paciente fue tratada con eritromicina, y la enfermedad respondió lentamente en 2 semanas.

1. Si se hubieran hecho cultivos, ¿cuáles habrían sido las mejores muestras? ¿Cuándo se dispondría de los resultados? ¿Cuáles son la sensibilidad y la especificidad del cultivo en un paciente infectado por *M. pneumoniae*?
2. Describa la epidemiología de las infecciones por *M. pneumoniae*. ¿Qué aspectos de este caso son característicos de estas infecciones?

34: Rickettsia, Ehrlichia y bacterias relacionadas

Un hombre de 24 años que vivía en Carolina del Norte acudió al servicio de urgencias local por fiebre, artralgias, mialgias y malestar. Se encontraba bien hasta 4 días antes de su ingreso, cuando empezó con fiebre de 40 °C, escalofríos, cefalea intensa y mialgias. La exploración física reveló a un paciente en estado crítico con una temperatura de 39,7 °C, frecuencia cardíaca de 110 latidos/minuto y 28 respiraciones/minuto, una presión arterial de 100/60 mmHg y un exantema en las extremidades que afectaba también a las palmas y las plantas. El paciente recordó haber recibido varias picaduras de garrapata 10 días antes del comienzo de los síntomas. Se planteó el diagnóstico de fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y las pruebas serológicas para *Rickettsia* confirmaron este diagnóstico.

1. ¿Qué antibióticos pueden usarse para tratar esta infección y cuáles no deberían usarse?
2. ¿Qué rickettsias se asocian a los siguientes vectores: garrapatas, piojos, ácaros y pulgas?
3. ¿Por qué es inapropiado usar la tinción de Gram para el diagnóstico de las infecciones por rickettsias?
4. *Ehrlichia* y *Anaplasma* se han asociado históricamente a *Rickettsia*. Compare la enfermedad clínica causada por *Ehrlichia chaffeensis* y *A. phagocytophilum*.
5. ¿Qué enfermedades clínicas se deben a *Coxiella burnetti*?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Rickettsia rickettsii

Palabras clave

Bacteria intracelular, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, vasculitis, garrapata, prueba microinmunofluorescente.

Biología y virulencia

- Bacterias intracelulares pequeñas.
- Se tiñen mal con la tinción de Gram; se tiñen mejor con Giemsa y Giménez.
- La replicación se produce en el citoplasma y el núcleo de las células endoteliales, produciendo vasculitis.
- El crecimiento intracelular protege a las bacterias de la eliminación inmune.

Epidemiología

- *Rickettsia rickettsii* es la rickettsia patógena más frecuente en Estados Unidos.
- Las garrapatas duras (como la garrapata del perro, la garrapata de la madera) son los principales reservorios y vectores.
- La transmisión requiere un contacto prolongado.
- Se distribuye en el hemisferio occidental; en Estados Unidos, la infección es más frecuente en cinco estados: Carolina del Norte, Oklahoma, Arkansas, Tennessee y Misuri.
- La enfermedad es más frecuente de abril a septiembre.

Enfermedades

- La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se caracteriza por fiebre elevada, cefalea intensa, mialgias y exantema; las complicaciones son frecuentes en pacientes no tratados o cuando se retrasa el diagnóstico.

Diagnóstico

- La serología (p. ej., prueba de microinmunofluorescencia) se suele emplear para el diagnóstico.

Tratamiento, prevención y control

- La doxiciclina es el fármaco de elección.
- Los individuos deben evitar las zonas con garrapatas infectadas, llevar ropas protectoras y usar insecticidas eficaces.
- Los individuos se deberían quitar inmediatamente las garrapatas adheridas.
- No se dispone en la actualidad de vacuna.

Rickettsia prowazekii

Palabras clave

Bacteria intracelular, tifus transmitido por piojos, enfermedad de Brill-Zinsser, vasculitis, reservorio humano, prueba de microinmunofluorescencia.

Biología y virulencia

- Bacterias intracelulares pequeñas.
- Se tiñen mal con la tinción de Gram; mejor con las de Giemsa y Giménez.
- Se replican en el citoplasma de las células endoteliales, produciendo vasculitis.
- El crecimiento intracelular protege a las bacterias de la eliminación inmune.

Epidemiología

- Los seres humanos son el principal reservorio; se transmiten de una persona a otra mediante un piojo vector.
- Se cree que la enfermedad esporádica se transmite de las ardillas a los humanos mediante las pulgas de las ardillas.
- La enfermedad recrudescente se puede desarrollar años después de la infección inicial.
- Las personas con mayor riesgo son aquellas que viven hacinadas y en malas condiciones sanitarias.
- Distribución universal, la mayoría de las infecciones se da en Centroamérica y Sudamérica y en África.
- La enfermedad esporádica se ve en el este de Estados Unidos.

Enfermedades

- El tifus epidémico (tifus transmitido por piojos) se caracteriza por fiebre alta, cefalea intensa y mialgias.
- El tifus recrudescente (enfermedad de Brill-Zinsser) es una forma más leve de la enfermedad.

Diagnóstico

- La prueba de la microinmunofluorescencia es la prueba de elección.

Tratamiento, prevención y control

- La doxiciclina es el fármaco de elección.
- El control se logra con la mejora de las condiciones de vida y con la reducción de la población de piojos mediante el uso de insecticidas.
- Se dispone de una vacuna inactivada para los grupos de alto riesgo.

Ehrlichia y Anaplasma

Palabras clave

Bacteria intracelular, enfermedad monocítica y granulocítica, garrapatas.

Biología y virulencia

- Bacterias intracelulares pequeñas que se tiñen débilmente con tinción de Gram; mejor con Giemsa y Giménez.
- Se replica en el fagosoma de las células infectadas.
- El crecimiento intracelular protege a las bacterias de la eliminación inmune.
- Capaz de evitar la fusión del fagosoma con el lisosoma de los monocitos y los granulocitos.
- Inicia la respuesta inflamatoria que contribuye a la patología.

Epidemiología

- Dependiendo de las especies de *Ehrlichia,* los principales reservorios son el ciervo de cola blanca, el ratón de patas blancas, las ardillas rayadas, el ratón de campo y los canes.
- Las garrapatas son vectores importantes, pero la transmisión transovárica es ineficiente.
- La enfermedad en Estados Unidos es más frecuente en el sudeste, la zona del Atlántico Medio, el medio oeste y los estados centrales del sur.
- Las personas de mayor riesgo son aquellas expuestas a garrapatas en las zonas endémicas.
- La enfermedad es más frecuente entre los meses de abril y octubre.

Enfermedades

- Las enfermedades son la ehrlichiosis monocítica humana y la anaplasmosis humana (llamada antiguamente *ehrlichiosis granulocítica humana*).

Diagnóstico

- La microscopia tiene un valor limitado.
- La serología y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son las modalidades de elección.

Tratamiento, prevención y control

- La doxiciclina es el fármaco de elección; la rifampicina es una alternativa aceptable.
- La prevención supone evitar las áreas infestadas por garrapatas, el uso de ropa protectora y de repelentes de insectos y retirar inmediatamente las garrapatas adheridas.
- No existen vacunas disponibles.

Coxiella burnetti

Palabras clave

Bacteria intracelular, cuadro seudogripal, endocarditis subaguda, exposición por inhalación, antígenos de fase I y II.

Biología y virulencia

- Bacteria intracelular pequeña que se tiñe débilmente con Gram; mejor con Giemsa y Giménez.
- Se replica en los fagosomas de las células infectadas.

- Existe en dos formas: variante infecciosa de célula pequeña, extremadamente estable a factores ambientales; variante de célula grande que es la forma metabólicamente activa.
- La fase de transición ocurre durante la infección: fase I con LPS intacto, fase II con LPS truncado (pérdida de azúcares de antígeno O).
- El crecimiento intracelular protege a la bacteria de la eliminación inmune.
- Capacidad de replicación en medios ácidos y en el fagosoma.
- La forma extracelular es muy estable; puede sobrevivir en la naturaleza durante períodos prolongados.

Epidemiología

- Muchos reservorios, como mamíferos, aves y garrapatas.
- La mayoría de las infecciones en seres humanos se asocian al contacto con ganado vacuno, ovejas, cabras, perros o gatos infectados.
- La mayoría de las enfermedades se adquieren mediante inhalación; puede adquirirse la enfermedad al consumir leche contaminada; las garrapatas no son un vector importante para la enfermedad en el ser humano.
- Distribución mundial.
- No hay incidencia estacional.

Enfermedades

- La mayoría de las infecciones son asintomáticas; la presentación más frecuente es un síndrome seudogripal inespecífico; menos del 5% desarrolla una enfermedad aguda significativa (neumonía, hepatitis, pericarditis, fiebre).
- La endocarditis es la forma más frecuente de enfermedad crónica.

Diagnóstico

- La detección de la respuesta de anticuerpos a antígenos de fase I y fase II es el método de elección.

Tratamiento, prevención y control

- La doxiciclina es el fármaco de elección para las infecciones agudas; para las infecciones crónicas se usa hidroxicloroquina combinada con doxiciclina.
- Las vacunas de antígenos de fase I son protectoras y seguras si se administran en una sola dosis antes de que el animal o ser humano se haya expuesto a *Coxiella;* no está disponible en Estados Unidos para animales ni para el ser humano.

LPS, lipopolisacárido.

Todas las bacterias descritas en este capítulo se encuadraron en un momento concreto en la familia Rickettsiaceae basándose en la observación de que eran bacilos gramnegativos intracelulares y aerobios estrictos. El análisis de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) invalidó este sistema de clasificación, por lo que se crearon tres familias diferentes: Rickettsiaceae con dos géneros **(*Rickettsia* y *Orientia*);** Anaplasmataceae con dos géneros **(*Ehrlichia* y *Anaplasma*)** y Coxiellaceae con **Coxiella** (tabla 34.1).

Tabla 34.1

Rickettsia, Orientia, Ehrlichia, Anaplasma* y *Coxiella

Microorganismo	Origen histórico
Rickettsia rickettsii	Recibe su nombre en honor a Howard Ricketts, que consideró a la garrapata de los bosques como vector de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
R. akari	*akari,* ácaro; el vector de la viruela por rickettsias
R. prowazekii	Recibe su nombre en honor a Stanislav von Prowazek, uno de los primeros investigadores acerca del tifus que falleció víctima de esta enfermedad
R. typhi	*typhi,* tifus o fiebre
Orientia tsutsugamushi	*Orientia,* oriente; *tsutsugamushi,* enfermedad por ácaros; nombre popular de este cuadro en Oriente
Ehrlichia	Recibe su nombre en honor al microbiólogo alemán Paul Ehrlich
E. chaffeensis	Se aisló por primera vez en un reservista del ejército en Fort Chaffee, Arkansas
E. ewingii	Recibe su nombre del microbiólogo estadounidense William Ewing
Anaplasma	*an,* sin; *plasma,* cualquier cosa formada (algo sin forma; se refiere a las inclusiones intracitoplasmáticas)
A. phagocytophilum	*phago,* comer; *kytos,* un vaso o una envoltura; *philein,* amar (presente en los fagocitos)
Coxiella burnetti	Recibe su nombre de Herald Cox y F. M. Burnet, que aislaron la bacteria de las garrapatas de Montana y en pacientes de Australia, respectivamente

Rickettsiaceae

La familia Rickettsiaceae consta de dos géneros, *Rickettsia* y *Orientia,* y el género *Rickettsia* se subdivide en el **grupo de las fiebres exantemáticas** y el **grupo del tifus.** Muchas especies de *Rickettsias* del grupo de las fiebres exantemáticas se han asociado con enfermedad humana; sin embargo, solamente se analizan en este capítulo ***R. rickettsii*** (fiebre exantemática de las Montañas Rocosas) y ***R. akari*** (viruela por rickettsias). Dos especies de *Rickettsia* forman parte del grupo del tifus: *R. prowazekii* y *R. typhi.* En el género *Orientia* solo se incluye una especie: ***O. tsutsugamushi,*** patógeno del tifus de la maleza.

Fisiología y estructura

Los microorganismos de la familia Rickettsiaceae son pequeños (0,3 × 1-2 µm), con una estructura parecida a los bacilos gramnegativos, y solamente crecen en el citoplasma de las células eucariotas. Las estructuras de la pared celular de *Rickettsia* son características de los bacilos gramnegativos, con una capa de peptidoglucano y lipopolisacárido (LPS). Sin embargo, la capa de peptidoglucano es mínima (se tiñe débilmente con la tinción de Gram) y el LPS tiene solo una actividad de endotoxina débil. *Orientia* carece de la capa de peptidoglucano y de LPS. Ambos grupos se visualizan mejor mediante las tinciones de Giemsa o de Giménez (fig. 34.1).

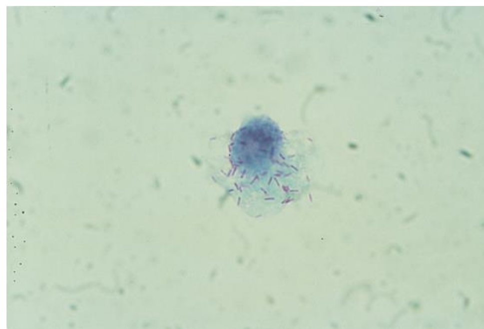


FIG. 34.1 Tinción de Giménez de células de cultivo tisular infectadas por el grupo de la fiebre exantemática de *Rickettsia.* (De Cohen, J., Powderly, W.G., 2004. *Infectious Diseases,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

Rickettsia y *Orientia* son parásitos intracelulares estrictos que se encuentran libres en el citoplasma de las células infectadas. Las bacterias acceden al interior de las células eucariotas mediante la unión con receptores de la superficie de la célula huésped y la estimulación de la fagocitosis. Después de ser engullidas, *Rickettsia* y *Orientia* degradan la membrana del fagolisosoma mediante la producción de fosfolipasa y han de pasar al citoplasma para poder sobrevivir. La multiplicación en la célula huésped por fisión binaria es lenta (tiempo de generación, de 9 a 12 horas). *Orientia* y el grupo de la fiebre exantemática de *Rickettsia* se desarrollan en el citoplasma y el núcleo de las células infectadas, y se liberan de las células de manera continua a través de largas proyecciones citoplasmáticas. Por el contrario, el grupo del tifus se acumula en el citoplasma celular hasta provocar la lisis de las membranas celulares con destrucción de la célula y liberación de las bacterias. Se cree que la principal diferencia radica en la movilidad intracelular: el grupo de la fiebre exantemática es capaz de polimerizar actina de la célula huésped, mientras que el grupo del tifus carece del gen necesario para esta actividad. Las bacterias se tornan inestables y mueren con rapidez tras ser liberadas de la célula huésped.

Se ha secuenciado el genoma de *R. prowazekii,* lo que ha permitido disponer de información sobre la naturaleza parasitaria de estas bacterias. Las bacterias dependen de la célula huésped para muchas funciones: metabolismo de los carbohidratos y síntesis de lípidos, nucleótidos y aminoácidos. Las bacterias pueden sintetizar trifosfato de adenosina (ATP) por el ciclo de los ácidos tricarboxílicos o pueden comportarse como parásitos a nivel energético y emplear el ATP de la célula huésped mientras esté disponible.

Patogenia e inmunidad

Un buen modelo de las rickettsiosis es *R. rickettsii,* el patógeno etiológico de la **fiebre exantemática de las Montañas Rocosas** y la rickettsia causante de enfermedad en el ser humano más frecuente en Estados Unidos. No existen indicios de que *R. rickettsii* produzca toxinas o de que la respuesta inmunitaria del huésped sea la responsable de las manifestaciones patológicas de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas. La **proteína de la membrana externa A (OmpA),** que se expresa sobre la superficie de *R. rickettsii,* es responsable de la capacidad de la bacteria de adherirse a las células endoteliales. Cuando la bacteria entra en la célula, se libera del fagosoma, se multiplica con libertad en el citoplasma y el núcleo y sale de una célula para pasar a la adyacente. Las principales manifestaciones clínicas parecen ser consecuencia de la replicación de las bacterias en las células endoteliales, lo que origina un daño ulterior a estas células y la extravasación de los vasos sanguíneos. La hipovolemia y la hipoproteinemia provocadas por la pérdida de plasma hacia los tejidos pueden llevar a la reducción de la perfusión de varios órganos y a procesos de insuficiencia orgánica. La respuesta inmunitaria del huésped a la infección se basa en la destrucción intracelular mediada por citocinas y la eliminación por linfocitos CD8 citotóxicos. La respuesta humoral a las proteínas de la membrana externa de las rickettsias también puede desempeñar una importante función.

Epidemiología

Las especies patógenas de *Rickettsia* y *Orientia* se mantienen en reservorios animales y artrópodos y son transmitidas por vectores artrópodos (p. ej., garrapatas, ácaros, piojos, pulgas; tabla 34.2). Los seres humanos son huéspedes accidentales. Las rickettsias se mantienen en huéspedes reservorios (fundamentalmente roedores) y sus artrópodos vectores (p. ej., garrapatas, ácaros, pulgas). Dado que la **transmisión transovárica** ocurre en los artrópodos, estos pueden servir como vectores y como reservorios. Una excepción es *R. prowazekii,* para la cual el ser humano es el huésped principal y el artrópodo vector es el piojo del cuerpo humano. La bacteria destruye al piojo, de modo que la transmisión transovárica carece de importancia.

Tabla 34.2

Epidemiología de las infecciones causadas por *Rickettsia* y bacterias relacionadas

Microorganismo	Enfermedad	Reservorio	Vector	Distribución
Rickettsia rickettsii	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	Garrapata, roedores salvajes	Garrapatas duras (garrapata del perro, garrapata de la madera)	Canadá occidental, Estados Unidos continental, México, Panamá, Argentina, Brasil, Bolivia, Colombia, Costa Rica
R. akari	Viruela por *Rickettsia*	Ácaros (garrapatas), roedores salvajes	Ácaros	Estados Unidos (particularmente áreas urbanas del nordeste), México, Europa (Ucrania, Croacia, Turquía), Asia (Corea), África

R. prowazekii	Tifus epidémico (transmitido por piojos)	Seres humanos	Piojo del cuerpo humano	Regiones montañosas de África Central y Oriental (Burundi, Ruanda, Etiopía), Centroamérica y Sudamérica, Asia
	Tifus recrudescente	Seres humanos	Enfermedad de recaída	Universal
	Tifus esporádico	Ardillas voladoras, pulgas y piojos de ardillas	Posiblemente pulgas de ardillas	Estados Unidos
R. typhi	Tifus endémico (murino)	Gatos, mapaches, mofetas, roedores salvajes	Pulgas de gatos y ratas	Universal
Orientia tsutsugamushi	Tifus de la maleza	Ácaros (garrapatas), roedores salvajes	Ácaros	Japón, Asia Oriental, norte de Australia, zona occidental y suroccidental del Pacífico

Ehrlichia chaffeensis	Ehrlichiosis monocítica humana	Ciervos, perros, zorros, coyotes y lobos	Garrapatas blandas (garrapata de la estrella solitaria)	Norteamérica y Sudamérica, Asia
E. ewingii	Ehrlichiosis granulocítica humana	Perros, ciervos	Garrapatas blandas (garrapata de la estrella solitaria)	Norteamérica (infrecuente, Misuri)
Anaplasma phagocytophilum	Anaplasmosis granulocítica humana	Mamíferos pequeños (roedores, ardillas rayadas, ratón de campo), ciervos, ovejas	Garrapatas blandas (garrapata de patas negras)	Norteamérica (zonas septentrionales del medio oeste y nordeste), Europa, Asia
Coxiella burnetti	Fiebre Q	Mamíferos, aves, garrapatas	Garrapatas accidentales (la mayoría de las infecciones por inhalación)	Universal

La distribución de las rickettsiosis viene determinada por la distribución del artrópodo huésped/vector. La mayoría de las infecciones con las garrapatas como vectores (p. ej., fiebres exantemáticas) tienen una distribución geográfica restringida, mientras que las rickettsiosis por otros vectores, como los piojos *(R. prowazekii),* las pulgas *(R. typhi)* y los ácaros *(R. akari, O. tsutsugamushi)* tienen una distribución mundial (v. tabla 34.2).

En 2017 se notificaron en Estados Unidos más de 6.200 casos de fiebre exantemática de las Montañas Rocosas. Más del 90% de las infecciones se produjeron entre **abril y septiembre,** que se corresponde con el período de máxima actividad de las garrapatas, y la mayoría de ellas se produjeron en Carolina del Norte, Oklahoma, Arkansas, Tennessee y Misuri. El principal reservorio y vector de *R. rickettsiae* son las **garrapatas duras** de la familia Ixodidae. Las tres garrapatas duras que se asocian con más frecuencia a este cuadro en Estados Unidos son la **garrapata del perro *(Dermacentor variabilis)*** en los estados surorientales y la Costa Oeste, **la garrapata marrón del perro *(Rhipicephalus sanguineus)*** en Arizona, y la **garrapata de los bosques *(D. andersoni)*** en los estados de las Montañas Rocosas y la región suroriental de Canadá. Se han descrito otras garrapatas vectores en Sudamérica y Centroamérica. Una persona debe estar expuesta a la garrapata durante un período de tiempo prolongado (p. ej., de 6 horas o más) antes de que se produzca la transmisión. Las rickettsias avirulentas latentes se activan cuando el insecto se alimenta con sangre caliente, y posteriormente son liberadas de las glándulas salivales del vector en la sangre del huésped humano.

R. akari, el patógeno responsable de la **viruela de las rickettsias,** es una de las pocas rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas que tiene una distribución **cosmopolita** y que se transmite por **ácaros** infectados. Las enfermedades confirmadas por cultivos se han descrito en Ucrania, Croacia, Corea y Estados Unidos, sobre todo en la zona de Nueva York. Se documentó un grupo de casos en la ciudad de Nueva York tras la liberación de *Bacillus anthracis* en 2001, cuando en las biopsias de escaras de residentes de la ciudad se demostró la presencia de *R. akari* y no de *B. anthracis*. Basándose en esta experiencia, es probable que la viruela por rickettsias no se diagnostique en su totalidad en las áreas endémicas. Las infecciones por *R. akari* se mantienen en la población de roedores por la picadura de ectoparásitos de ratones (p. ej., ácaros) y en los ácaros mediante transmisión

transovárica. Los seres humanos se convierten en huéspedes accidentales cuando son picados por ácaros infectados.

R. prowazekii, uno de los dos miembros del grupo del tifus de las rickettsias, es el patógeno etiológico del **tifus epidémico** o **transmitido por piojos.** Los **seres humanos** constituyen el reservorio principal de esta enfermedad, y el vector es el **piojo del cuerpo humano,** *Pediculus humanus*. El tifus epidémico aparece en personas que viven en condiciones de hacinamiento y poco salubres que favorecen la propagación del piojo corporal, como las guerras, las hambrunas y los desastres naturales. Los piojos mueren por la infección en 2-3 semanas, lo que evita la transmisión transovárica de esta rickettsia. La enfermedad está presente en Centroamérica y Sudamérica, África y, con menos frecuencia, en Estados Unidos.

Se desconoce la incidencia de la enfermedad en Estados Unidos, ya que no es una enfermedad de declaración obligatoria. La enfermedad esporádica en Estados Unidos se limita fundamentalmente a áreas rurales de los estados orientales. En esta zona, las **ardillas voladoras,** así como las pulgas y los piojos de las ardillas están infectados por *R. prowazekii*. Los piojos de las ardillas no se alimentan del ser humano, pero las pulgas tienen menos discriminación y pueden ser responsables de la transmisión de las rickettsias desde las ardillas hasta el ser humano. Esta hipótesis está avalada por pruebas epidemiológicas y serológicas.

La enfermedad recurrente por *R. prowazekii* **(enfermedad de Brill-Zinsser)** puede aparecer años después de la infección inicial. Suele afectar a inmigrantes de Europa del Este en Estados Unidos que estuvieron expuestos a la epidemia de tifus durante la Segunda Guerra Mundial.

El **tifus endémico o murino** se debe a *R. typhi*. La enfermedad tiene una distribución mundial, sobre todo en áreas cálidas y húmedas. Cada año se notifican en Estados Unidos 50-100 casos, y la mayoría se limitan a los estados del Golfo (sobre todo Texas) y la zona sur de California. La enfermedad endémica sigue diagnosticándose en personas que viven en las áreas costeras templadas y subtropicales de África, Asia, Australia, Europa y Sudamérica. Los **roedores** son el reservorio principal y las **pulgas de las ratas** *(Xenopsylla cheopis)* constituyen el vector más importante. Sin embargo, la **pulga del gato** *(Ctenocephalides felis),* que infecta a gatos, didelfimorfos, mapaches y mofetas se considera un vector importante para la enfermedad en Estados Unidos. La mayoría de los casos ocurren en los meses cálidos.

O. tsutsugamushi es el patógeno etiológico del **tifus de la maleza,** una enfermedad transmitida al ser humano por ácaros (garrapatas, ácaros rojos). El reservorio es la población de ácaros, donde las bacterias se transmiten por medios transováricos. La infección también está presente en la población de **roedores,** que pueden servir de reservorio para las infecciones por ácaros. No parece que los roedores sean un reservorio importante para la enfermedad en el ser humano, ya que los ácaros solo se alimentan una vez en la vida, de modo que no pueden transmitir la infección desde los roedores al ser humano. El tifus de la maleza está presente en personas que viven en la zona oriental de Asia, Australia y Japón y en otras islas del Pacífico Occidental. También puede importarse a Estados Unidos.

Enfermedades clínicas

La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (caso clínico 34.1) se desarrolla 7 días (entre 2 y 14 días) después de la picadura de la garrapata (tabla 34.3), aunque el paciente puede no acordarse de la picadura indolora de la garrapata. El inicio de la enfermedad está precedido por una fiebre elevada con cefalea, que se puede asociar a malestar, mialgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. El 90% de los pacientes desarrolla un exantema macular a los 3 días, inicialmente en las muñecas, los brazos y los tobillos, que posteriormente se disemina hacia el tronco. En algunos casos afecta también a las palmas y las plantas. El exantema puede evolucionar a una forma «exantemática» o petequial, que es indicativa de una enfermedad más grave. Las complicaciones de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas son manifestaciones neurológicas, insuficiencia pulmonar y renal y alteraciones cardíacas. El retraso en el diagnóstico, porque la clínica no sea característica o porque el médico no reconoce la enfermedad, se asocia a un peor pronóstico. La mortalidad de la enfermedad no tratada es del 10-25%.

Caso clínico 34.1 Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas

Oster y cols. (*N Engl J Med* 297:859-863, 1977) describieron una serie de pacientes que adquirieron la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas tras trabajar con *R. rickettsii* en el laboratorio. Un paciente, un técnico veterinario de 21 años, consultó por mialgias y tos sin expectoración. Recibió tratamiento con penicilina y fue dado de alta. Durante los siguientes días presentó escalofríos y cefalea. Cuando volvió al hospital, tenía 40 °C de fiebre y un exantema macular en las extremidades y el tronco. Se comenzó la administración de tetraciclina intramuscular, pero la fiebre persistió y el exantema evolucionó para formar petequias en el tronco, las extremidades y las plantas. El paciente desarrolló derrame pleural bilateral y se inició el tratamiento con tetraciclina intravenosa. Durante las 2 semanas siguientes los derrames se resolvieron y el paciente se recuperó lentamente, pero sin complicaciones. Aunque este paciente no trabajaba de forma directa con *R. rickettsii,* había visitado un laboratorio que procesaba esta bacteria. Este paciente ilustra la presentación típica de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, con cefaleas, fiebre, mialgias y un exantema macular, que puede evolucionar a un exantema petequial o «moteado».

Tabla 34.3

Enfermedades humanas producidas por *Rickettsia* y bacterias relacionadas

Enfermedad	Período medio de incubación (días)	Presentación clínica	Exantema	Escara	Mortalidad sin tratamiento (%)
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	7	Inicio brusco; fiebre, cefalea, malestar, mialgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal	>90%; macular; extensión centrípeta	No	10-25
Viruela por *Rickettsia*	9-14	Inicio brusco; fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, fotofobia	100%; papulovesicular; generalizado	Sí	Baja
Tifus epidémico	8	Inicio brusco; fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, artralgia	20-80%; macular; extensión centrífuga	No	20
Tifus endémico	7-14	Inicio gradual; fiebre, cefalea, mialgias, tos	50%; exantema maculopapular en el tronco	No	Baja
Tifus de la maleza	10-12	Inicio brusco; fiebre, cefalea, mialgias	<50%; exantema maculopapular; centrífugo	No	1-15
Ehrlichiosis monocítica humana	7-14	Fiebre alta, cefaleas, malestar, mialgias; leucopenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas séricas	Exantema (más frecuente en niños que en adultos)	No	2-3
Ehrlichiosis granulocítica humana	7-14	Fiebre alta, cefaleas, malestar, mialgias	Exantema	No	Datos insuficientes
Anaplasmosis granulocítica humana	5-10	Fiebre alta, cefaleas, malestar, mialgias, leucopenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas séricas	Exantema en <10% de los pacientes	No	<1
Fiebre Q	10-14	Inicio brusco; fiebre alta, cefaleas, malestar, mialgias; puede progresar a hepatitis, neumonía o endocarditis subaguda (fiebre Q crónica)	No	No	<5

La infección clínica por *R. akari* (viruela por rickettsias) es bifásica. Primero aparece una pápula en el lugar donde la garrapata pica al huésped. La pápula surge aproximadamente 1 semana después de la picadura y progresa rápidamente a úlcera y posteriormente a una **escara.** Durante este período, las rickettsias se propagan por vía sistémica. Después de un período de incubación de 7-24 días (promedio de 9-14 días), se produce la segunda fase de forma abrupta, con **fiebre** alta, cefalea intensa, escalofríos, sudoración, mialgias y fotofobia. En 2-3 días aparece un **exantema papulovesicular** generalizado. A continuación, se observa una progresión del exantema parecida a la de la viruela, en la que se forman vesículas que posteriormente se recubren de costras. La presencia de exantema distingue a la enfermedad del carbunco y, en un paciente con fiebre alta y escaras, debería suscitar la sospecha de viruela por rickettsias. A pesar del aspecto del exantema diseminado, la viruela por rickettsias suele ser leve y evoluciona sin complicaciones, y se observa una curación completa en 2-3 semanas sin tratamiento (caso clínico 34.2).

Caso clínico 34.2 Viruela por rickettsias en la ciudad de Nueva York

Koss y cols. (*Arch Dermatol* 139:1545-1552, 2003) describieron 18 casos de viruela por rickettsias diagnosticados en el Columbia Presbyterian Medical Center de la ciudad de Nueva York en un período de 20 meses posterior al ataque terrorista con carbunco del otoño de 2001. Los pacientes acudieron al hospital porque tenían una escara necrótica y se consideró que tenían un carbunco cutáneo. Los enfermos presentaron también fiebre, cefalea y un exantema papulovesicular. Muchos de ellos referían también mialgias, dolor de garganta, artralgias y síntomas digestivos. Las tinciones inmunohistoquímicas de las biopsias de la escara y la piel confirmaron el diagnóstico de viruela por rickettsias y descartaron el carbunco cutáneo. Estos pacientes ilustran las dificultades para reconocer enfermedades poco frecuentes, aunque la presentación clínica sea característica.

En un estudio de tifus epidémico en África, la enfermedad se desarrolló una media de 8 días después de la exposición (intervalo, 2-30 días). La mayoría de los pacientes presentaban inicialmente síntomas inespecíficos, y en un intervalo de 1-3 días desarrollaban **fiebre** alta, **cefalea** intensa y **mialgias.** Otros síntomas pueden consistir en neumonía, artralgia y deterioro neurológico (estupor, confusión, coma). Muchos pacientes desarrollan un exantema petequial o macular, pero puede estar oscurecido en los pacientes de piel negra. La tasa de mortalidad en ausencia de tratamiento es del 20-30%, pero puede ser mucho mayor en poblaciones con una salud y una nutrición deficientes y que carecen de asistencia médica adecuada. En pacientes con una enfermedad no complicada, la temperatura corporal se normaliza en 2 semanas, pero la convalecencia completa puede tardar 3 meses o más. Las rickettsias pueden permanecer latentes durante años y luego reactivarse para ocasionar una recurrencia del tifus o la enfermedad de Brill-Zinsser. Cuando aparecen los síntomas, hay bacteriemia y el paciente con piojos es potencialmente infeccioso. La evolución de esta forma de la enfermedad suele ser más leve y con frecuencia no hay exantema, lo que dificulta el diagnóstico.

El período de incubación para la enfermedad por *R. typhi* (tifus murino) es de 7-14 días. Los síntomas aparecen bruscamente con fiebre, cefalea intensa, escalofríos, mialgias y náuseas. El 50% de los pacientes infectados desarrolla exantema, sobre todo en las fases tardías de la enfermedad. Normalmente se limita al tórax y el abdomen. La evolución de la enfermedad suele transcurrir sin complicaciones, con una duración de 3 semanas, incluso en los pacientes no tratados.

La enfermedad por *O. tsutsugamushi* (tifus de la maleza) se desarrolla bruscamente tras un período de incubación de 6- 18 días (promedio de 10-12 días), con **cefalea** intensa, **fiebre** y **mialgias.** En menos del 50% de los pacientes aparece un exantema macular o papular en el tronco que se propaga centrífugamente a las extremidades. Pueden producirse adenopatías generalizadas, esplenomegalia, complicaciones del sistema nervioso central e insuficiencia cardíaca. La fiebre en los pacientes no tratados desaparece en 2-3 semanas.

Diagnóstico de laboratorio

Microscopia

Aunque las rickettsias se tiñen débilmente con la tinción de Gram, se pueden teñir con los métodos de Giemsa y de Giménez. Los anticuerpos específicos marcados con fluoresceína se pueden emplear, igualmente, para teñir las bacterias intracelulares en muestras de tejido de las biopsias. Esta detección directa de los antígenos de *R. rickettsiae* constituye un método rápido para confirmar el diagnóstico clínico de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, pero principalmente está disponible solo en los laboratorios de referencia.

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

En la actualidad se utilizan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) específicas en muchos laboratorios de referencia para el diagnóstico de enfermedades rickettsiósicas. Por desgracia, estos ensayos de reacción en cadena de la polimerasa son relativamente poco sensibles cuando se utilizan muestras de sangre.

Cultivo

Aunque el aislamiento de las rickettsias en sistemas de cultivo celulares o huevos embrionados resulta relativamente sencillo, solo los laboratorios de referencia con amplia experiencia con este microorganismo realizan cultivos de forma rutinaria. Si se intenta cultivarlo, se deberían elegir muestras de la capa leucocitaria de la sangre o una biopsia de piel.

Detección de anticuerpos

Aunque la **prueba de Weil-Felix** (que implica la aglutinación diferencial de los antígenos de *Proteus*) se ha utilizado tradicionalmente para el diagnóstico de las infecciones por rickettsias, en la actualidad no se recomienda como consecuencia de su falta de sensibilidad y especificidad. Por desgracia, esta prueba aún se utiliza en laboratorios con recursos limitados. La prueba serológica que se considera el método de referencia es la **microinmunofluorescencia (MIF).** Esta prueba detecta la presencia de anticuerpos contra proteínas de la membrana externa (específicos de especie) y antígeno LPS. Se debe realizar un **inmunoanálisis Western blot** con el fin de definir las especies individuales debido a que distintas especies de rickettsias comparten el antígeno lipopolisacárido. La sensibilidad y especificidad de la MIF es elevada y se suelen encontrar concentraciones diagnósticas de anticuerpos en la segunda semana de enfermedad. Se comercializan también inmunoanálisis enzimáticos, pero su sensibilidad y especificidad es inferior en general a la de la MIF.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección para el tratamiento de todas las infecciones por rickettsias es la **doxiciclina.** Aunque en general las tetraciclinas están contraindicadas en las mujeres gestantes y los niños pequeños, este antibiótico se recomienda en todos los pacientes con sospecha de enfermedad por rickettsias porque es el tratamiento más eficaz y una enfermedad mal tratada se asocia a una morbimortalidad elevada. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino) tienen una buena actividad *in vitro,* pero hay poca experiencia clínica como para poder recomendar este antibiótico como tratamiento primario. El cloranfenicol también muestra actividad *in vitro* contra las rickettsias, pero su uso para el tratamiento de las infecciones se asocia a una incidencia elevada de recaídas. El diagnóstico e inicio rápido del tratamiento adecuado suele condicionar un pronóstico satisfactorio, pero por desgracia esto puede no ser así cuando los signos clínicos esenciales (p. ej., exantema) aparecen tarde o no lo hacen. Además, con frecuencia no se dispone de los resultados serológicos hasta 2 semanas o más después del inicio de la enfermedad, lo que retrasa el comienzo del tratamiento. Por tanto, se recomienda iniciar el tratamiento empírico con doxiciclina en cuanto se considere posible este diagnóstico.

No existe ninguna vacuna para las rickettsiosis, salvo para el tifus transmitido por piojos. Por tanto, evitar las zonas infestadas con garrapatas, usar ropa protectora y repelentes para insectos y eliminar inmediatamente las garrapatas adheridas son las mejores medidas preventivas. El control de los roedores es importante en las enfermedades en las que suponen un vector importante. Para tratar el tifus epidémico es importante aplicar medidas eficaces para controlar los piojos.

Anaplasmataceae

Los géneros *Ehrlichia* y *Anaplasma* constan de bacterias intracelulares que parasitan granulocitos, monocitos, eritrocitos y plaquetas. Tres especies de estos géneros son patógenos importantes para el ser humano: *E. chaffeensis,* responsable de la **ehrlichiosis monocítica humana;** *E. ewingii,* el microorganismo etiológico de la **ehrlichiosis granulocítica humana;** y *A. phagocytophilum,* el patógeno de la **anaplasmosis granulocítica humana.**

Fisiología y estructura

A diferencia de *Rickettsia* y *Orientia, Ehrlichia* y *Anaplasma* permanecen en la vacuola fagocítica después de su entrada en la célula huésped. La fusión con los lisosomas se evita porque la expresión de los receptores apropiados sobre la superficie de la vacuola fagocítica está interrumpida. De este modo, la bacteria puede multiplicarse mediante fisión binaria en el fagosoma sin verse expuesta a enzimas lisosómicas hidrolíticas. Existen dos formas morfológicas de la bacteria: **cuerpos elementales** pequeños (0,2 a 0,4 µm) y **cuerpos reticulados** más grandes (0,8 a 1,5 µm). A los pocos días de que la célula se haya infectado, los cuerpos elementales de replicación se acoplan a masas englobadas por membrana denominadas **mórulas** (fig. 34.2). La infección progresiva conduce a la lisis de la célula infectada, a la liberación de bacterias y a la infección consiguiente de nuevas células. La detección de las mórulas cuando las células se tiñen con **tinciones de Giemsa** o **Wright** es una prueba diagnóstica rápida y específica; sin embargo, pueden verse relativamente pocas células infectadas, de manera que una prueba negativa no resulta de utilidad.

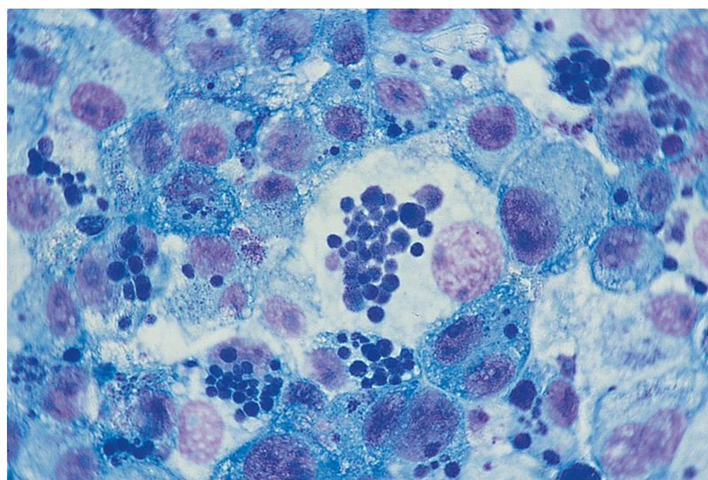


FIG. 34.2 Múltiples mórulas de *Ehrlichia canis (E. chaffeensis)* en células de cultivo tisular DH82.
(De Cohen, J., Powderly, W.G., 2004. *Infectious Diseases,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

La estructura de la pared celular de *Ehrlichia* y *Anaplasma* es similar a la de las bacterias gramnegativas; sin embargo, la bacteria carece de genes para la síntesis de peptidoglucanos o LPS. Además, también están ausentes muchos de los genes de la vía glucolítica. Las especies de estos géneros comparten una serie de antígenos proteicos, así como con especies de otros géneros. Por este motivo, en los análisis serológicos se observan a menudo anticuerpos con reactividad cruzada.

Patogenia e inmunidad

La localización intracelular de los microorganismos los protege de la respuesta de anticuerpos del huésped. Sin embargo, la estimulación bacteriana de la producción de citocinas proinflamatorias parece desempeñar un papel importante en la activación de macrófagos que actúan directamente sobre las células infectadas o sobre las bacterias opsonizadas por anticuerpos durante su fase extracelular.

Epidemiología

La primera infección humana en Estados Unidos con estos microorganismos se publicó en 1986. En 2017 se notificaron en Estados Unidos casi 8.000 casos de ehrlichiosis y anaplasmosis. La prevalencia de la enfermedad está infravalorada, ya que los estudios serológicos han demostrado que los anticuerpos contra *E. chaffeensis* son al menos tan frecuentes como los anticuerpos contra *R. rickettsii,* cuya distribución geográfica es parecida. La enfermedad por *E. chaffeensis* en Estados Unidos se localiza fundamentalmente en el medio oeste (Misuri, Arkansas, Oklahoma) y en la costa atlántica (Maryland, Virginia, Nueva Jersey, Nueva York). Esta zona se corresponde con la distribución geográfica de *Amblyomma americanum* (garrapata de la estrella solitaria), que es el principal vector responsable de la transmisión del microorganismo y del ciervo de cola blanca, un reservorio importante para *E. chaffeensis*. Otros animales que pueden servir como huéspedes son perros, zorros, coyotes y lobos. *E. ewingii* es relativamente infrecuente y se ha mencionado sobre todo en Misuri (v. tabla 34.2).

La enfermedad causada por *A. phagocytophilum* se localiza fundamentalmente en estados del medio oeste en su parte septentrional (Minnesota, Wisconsin) y en estados del nordeste de la zona del Atlántico (Massachusetts, Connecticut, Nueva York, Nueva Jersey). Los reservorios son mamíferos pequeños (p. ej., ratón de patas blancas, ardillas rayadas, ratón de campo) y los vectores son las garrapatas *Ixodes*. Más del 90% de todas las enfermedades causadas por *Ehrlichia* y *Anaplasma* en Estados Unidos ocurren entre mediados de abril y finales de octubre.

En las garrapatas no se produce la transmisión transovárica de *Ehrlichia* y *Anaplasma* (a diferencia de lo que sucede con *Rickettsia* y *Orientia*), por lo que únicamente actúan como reservorio los huéspedes vertebrados. Las garrapatas se infectan en estado inmaduro (p. ej., larva, ninfa) al ingerir sangre de un huésped infectado y más tarde transmiten la bacteria a otro huésped mamífero (p. ej., el hombre) cuando vuelven a alimentarse de sangre.

Los seres humanos son huéspedes accidentales y por tanto la transmisión finaliza en esa etapa.

Enfermedades clínicas

Ehrlichiosis monocítica humana

La **ehrlichiosis monocítica humana** está causada por *E. chaffeensis* después de la infección de monocitos de la sangre y fagocitos mononucleares en los tejidos y órganos. Aproximadamente 1-2 semanas después de la picadura de la garrapata, los pacientes desarrollan un cuadro seudogripal con **fiebre alta,** cefaleas, malestar y mialgias. En el 30-40% de los pacientes aparece un **exantema** de comienzo tardío (más frecuente en niños que en adultos). La mayoría de los pacientes desarrolla **leucopenia, trombocitopenia** y **elevación de transaminasas séricas,** que puede oscilar entre leve y grave. Aunque la mortalidad es baja (2-3%), más de la mitad de los pacientes infectados requieren ingreso hospitalario y experimentan un período de recuperación prolongado. Puede producirse un síndrome séptico fulminante, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. La anatomía patológica de esta infección es desproporcionada para el número de células infectadas o para la carga microbiana en el tejido. Parece que *E. chaffeensis* altera la función fagocítica mononuclear y la regulación de la respuesta inflamatoria. De este modo, la respuesta inmunitaria elimina el patógeno y es responsable de gran parte del daño tisular.

Ehrlichiosis granulocítica humana (canina)

E. ewingii causa fundamentalmente enfermedad en canes, y los seres humanos son reservorios accidentales. *E. ewingii* y *E. chaffeensis* presentan reactividad cruzada, por lo que la incidencia de infecciones con este microorganismo probablemente esté infravalorada. La presentación clínica es parecida a la de *E. chaffeensis,* con fiebre, cefaleas y mialgias. También puede verse leucopenia, trombocitopenia y elevación de transaminasas séricas.

Anaplasmosis humana

La anaplasmosis granulocítica humana se debe a *A. phagocytophilum* (caso clínico 34.3). Se infectan sobre todo los granulocitos (es decir, neutrófilos, eosinófilos, basófilos). La enfermedad aparece 5-10 días después de la exposición en forma de un cuadro seudogripal con fiebre alta, cefaleas, malestar y mialgias; en menos del 10% de los pacientes se presenta exantema. Al igual que en la ehrlichiosis monocítica humana, en la mayoría de los

pacientes se observa leucopenia, trombocitopenia y elevación de transaminasas séricas. Más de la mitad de los pacientes infectados requiere hospitalización y pueden darse complicaciones graves, en particular neuropatías periféricas (p. ej., polineuropatía desmielinizante, parálisis facial). A pesar de la gravedad potencial de esta enfermedad, la mortalidad es menor del 1%. Al igual que en las infecciones por *E. chaffeensis*, la anatomía patológica de esta enfermedad parece guardar relación con la activación de los macrófagos.

Caso clínico 34.3 Anaplasmosis humana

Heller y cols. (*N Engl J Med* 352:1358-1364, 2005) describieron el caso de un hombre de 73 años que acudió a su hospital con fiebre, debilidad y mialgias en las piernas. Seis días antes de su ingreso había viajado a Carolina del Sur y 3 días más tarde desarrolló dolores intensos en las piernas, fiebre alta y debilidad generalizada. Al ingreso estaba febril, taquicárdico e hipertenso; no se podían palpar ni el hígado ni el bazo, y no se apreciaba ningún exantema cutáneo. Los cultivos para bacterias, hongos y virus fueron negativos. En el frotis de sangre periférica se apreciaron inclusiones intracitoplasmáticas raras en los granulocitos, sugestivas de mórulas. El análisis de reacción en cadena de la polimerasa de las muestras de sangre recogidas al segundo y el tercer día de su ingreso en el hospital fue positivo para ADN de *Anaplasma phagocytophilum*, lo que confirmó el diagnóstico de anaplasmosis. El paciente fue tratado con éxito con un ciclo de doxiciclina durante 14 días, aunque persistió cierta debilidad muscular residual y algo de dolor. El suero recogido durante el período de convalecencia fue positivo para *Anaplasma*. Merece la pena destacar que el paciente no recordaba haber sido picado por ninguna garrapata durante su viaje a Carolina del Sur, lo que concuerda con la observación de que las etapas iniciales de las garrapatas, larvas y ninfas, son las que se asocian con más frecuencia a la enfermedad en el ser humano.

Diagnóstico de laboratorio

La presentación clínica de las infecciones por *Ehrlichia* y *Anaplasma* no es característica, y aunque la distribución geográfica de la enfermedad tiene un solapamiento limitado, para lograr un diagnóstico definitivo se necesitan pruebas de laboratorio. La microscopia tiene un valor limitado, porque las bacterias se tiñen débilmente con la tinción de Gram, y la detección de inclusiones intracitoplasmáticas (grupos de microorganismos, mórulas) en los preparados de sangre periférica teñidos de Giemsa solamente es útil en la primera semana de la enfermedad. Las mórulas se detectan en menos del 10% de los pacientes con ehrlichiosis monocítica y en el 25-75% de los pacientes con anaplasmosis granulocítica. Del mismo modo, aunque las ehrlichias se han cultivado *in vitro* en líneas celulares establecidas, este procedimiento no se lleva a cabo en la mayoría de los laboratorios clínicos. Los métodos más frecuentes para el diagnóstico de laboratorio de la ehrlichiosis son la NAAT y la serología. Existen pruebas de amplificación de ADN específicas de especies en algunos laboratorios de referencia y pueden ser una prueba diagnóstica sensible y específica en la enfermedad aguda. Normalmente se observa un aumento del título de anticuerpos 3-6 semanas después de la presentación inicial, de manera que estas pruebas serológicas son fundamentalmente confirmatorias. La sensibilidad de la NAAT y de la serología disminuye en los pacientes que reciben un tratamiento eficaz. *E. chaffeensis* y *E. ewingii* están íntimamente relacionadas y no pueden diferenciarse mediante serología. La especificidad de las pruebas serológicas se ve comprometida por la existencia de reacciones cruzadas con microorganismos responsables de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, la fiebre Q, la enfermedad de Lyme, la brucelosis e infecciones por el virus de Epstein-Barr.

Tratamiento, prevención y control

Los pacientes con sospecha de ehrlichiosis y anaplasmosis deben tratarse con **doxiciclina.** El tratamiento no debe demorarse para esperar la confirmación de laboratorio de la enfermedad. La rifampicina se ha usado para tratar a los pacientes incapaces de tolerar la doxiciclina. Las fluoroquinolonas, las penicilinas, las cefalosporinas, los aminoglucósidos y los macrólidos son ineficaces. La infección se previene evitando las áreas infestadas por garrapatas, con ropa protectora y mediante el uso de repelentes de insectos. Las garrapatas adheridas deben eliminarse de inmediato. No existen vacunas.

Coxiellaceae

Coxiella burnetti

C. burnetti es un grupo de bacterias que se tiñen débilmente con Giemsa, de crecimiento intracelular en células eucariotas y se asocian a artrópodos (p. ej., **garrapatas**). La enfermedad causada por *C. burnetii* es la **fiebre Q *(query),*** nombrada así porque en el estudio inicial de un brote en trabajadores de un matadero australiano no se logró identificar el microorganismo etiológico.

Fisiología y estructura

Se reconocen dos formas estructurales de *C. burnetii:* **variantes de células pequeñas,** resistentes al estrés ambiental (p. ej., calor, desecación, agentes químicos), y **variantes de células grandes,** que son la forma metabólicamente activa. Además, *C. burnetii* sufre una fase de transición parecida a la que se observa en otras bacterias gramnegativas. En la fase observada en la naturaleza **(fase I),** *C. burnetii* posee un LPS intacto; sin embargo, pueden producirse mutaciones en los genes del LPS, lo que da lugar a una molécula con lípido A y azúcares centrales, pero con pérdida de los azúcares de antígeno O más externos **(fase II).** Esta variación de fase es importante para comprender la progresión de la enfermedad y con fines diagnósticos.

Las variantes de células pequeñas se unen a los macrófagos y los monocitos y son interiorizadas en una vacuola fagocítica. La progresión normal tras la fagocitosis de la mayoría de los microorganismos es la fusión del fagosoma con una serie de endosomas (vesículas intracelulares), lo que condiciona un descenso del pH intracelular, seguido de la fusión con lisosomas que contienen enzimas hidrolíticas y la consiguiente muerte bacteriana. Esto sucede con *C. burnetii* si se ingieren microorganismos en la fase II; sin embargo, *Coxiella* en la fase I es capaz de detener este proceso antes de la fusión lisosomal. Además, los microorganismos necesitan un pH ácido para sus actividades metabólicas, lo que a su vez les protege de las actividades bactericidas de la mayoría de los antibióticos.

Patogenia e inmunidad

Los patógenos intracelulares de replicación lenta deben evitar la muerte celular programada (apoptosis), que es un componente importante de la inmunidad intrínseca. *Coxiella* es capaz de regular las vías de señalización celular en su nicho fagocítico, de modo que se retrasa la muerte celular. La capacidad de *C. burnetii* para dar lugar a una enfermedad aguda o crónica está determinada en parte por la capacidad del microorganismo para sobrevivir dentro de la célula. En presencia de interferón γ, se produce la fusión del fagosoma con el lisosoma, conduciendo a la muerte de la bacteria; sin embargo, en las infecciones crónicas se produce un exceso de interleucina 10 por parte de la célula del huésped, lo cual interfiere con la fusión y permite la supervivencia intracelular de *C. burnetii.*

Epidemiología

C. burnetti es extremadamente estable en condiciones ambientales adversas y **puede sobrevivir en el suelo o la leche durante meses a años** (v. tabla 34.2). El abanico de huéspedes para *C. burnetii* es amplio, con infecciones en mamíferos, aves y numerosas especies de garrapatas. Los animales de granja, como ovejas, ganado vacuno y cabras, y recientemente gatos, perros y conejos, constituyen los **principales reservorios** para la enfermedad humana. Las bacterias pueden alcanzar concentraciones altas en la placenta del ganado infectado. Las placentas desecadas abandonadas en el suelo tras el parto y las heces, la orina y las deposiciones de las garrapatas pueden contaminar el suelo, sirviendo a su vez de foco de infección si estas bacterias son transportadas por el aire y se inhalan. Las infecciones en el ser humano aparecen tras la **inhalación de partículas transportadas por el aire,** desde una fuente ambiental contaminada, o menos frecuentemente, tras la ingestión de **leche no pasteurizada** contaminada o de otros productos lácteos. Las garrapatas no transmiten la enfermedad al hombre.

Epidemiología

C. burnetti es extremadamente estable en condiciones ambientales adversas y **puede sobrevivir en el suelo o la leche durante meses a años** (v. tabla 34.2). El abanico de huéspedes para *C. burnetii* es amplio, con infecciones en mamíferos, aves y numerosas especies de garrapatas. Los animales de granja, como ovejas, ganado vacuno y cabras, y recientemente gatos, perros y conejos, constituyen los **principales reservorios** para la enfermedad humana. Las bacterias pueden alcanzar concentraciones altas en la placenta del ganado infectado. Las placentas desecadas abandonadas en el suelo tras el parto y las heces, la orina y las deposiciones de las garrapatas pueden contaminar el suelo, sirviendo a su vez de foco de infección si estas bacterias son transportadas por el aire y se inhalan. Las infecciones en el ser humano aparecen tras la **inhalación de partículas transportadas por el aire,** desde una fuente ambiental contaminada, o menos frecuentemente, tras la ingestión de **leche no pasteurizada** contaminada o de otros productos lácteos. Las garrapatas no transmiten la enfermedad al hombre.

La fiebre Q presenta una distribución mundial. Aunque anualmente se declaran menos de 200 infecciones en Estados Unidos, esta cifra ciertamente es una infraestimación de la prevalencia real de esta enfermedad. La infección es frecuente en el ganado vacuno en Estados Unidos, pero la enfermedad sintomática en el ganado es rara. La exposición humana, sobre todo en granjeros, veterinarios y manipuladores de alimentos, es frecuente y en estudios experimentales se ha demostrado que la dosis infecciosa de *C. burnetii* es pequeña (≤10 bacterias). Por tanto, la mayoría de las infecciones humanas son asintomáticas o con síntomas leves, un hallazgo confirmado en los estudios serológicos que han demostrado que la mayoría de las personas con anticuerpos detectables no presentan antecedentes de la enfermedad. Las infecciones también pueden pasar desapercibidas porque a menudo no se considera necesaria la realización de pruebas diagnósticas para *C. burnetii.*

Enfermedades clínicas

La mayoría de los individuos expuestos a *C. burnetii* padecen una **infección asintomática,** y la mayoría de las infecciones sintomáticas son leves, con **síntomas seudogripales** inespecíficos con un inicio brusco de fiebre alta, fatiga, cefaleas y mialgias. Menos del 5% de las personas infectadas desarrollan síntomas lo suficientemente graves como para precisar hospitalización, y la mayoría de las presentaciones habituales son **hepatitis, neumonía** y **fiebres** aisladas. La hepatitis suele ser asintomática o se presenta con fiebre y aumento de las transaminasas. La mayoría de los casos de neumonía son leves, con tos seca, fiebre y hallazgos inespecíficos en la radiografía de tórax. Desde el punto de vista histológico, suelen verse granulomas difusos en los órganos afectados. La fiebre Q crónica (síntomas de más de 6 meses de duración) puede desarrollarse meses o años después de la exposición inicial y ocurre casi de manera exclusiva con situaciones predisponentes, como una cardiopatía valvular o una inmunodepresión de base. La **endocarditis subaguda** es la presentación más frecuente y puede ser difícil de diagnosticar por la falta de signos y síntomas específicos (caso clínico 34.4). Sin embargo, la fiebre Q crónica es una enfermedad grave con una morbimortalidad notable, incluso en pacientes con un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado.

Caso clínico 34.4 Endocarditis por *Coxiella burnetii*

Karakousis y cols. (*J Clin Microbiol* 44:2283-2287, 2006) describieron el caso de un hombre de 31 años de Virginia occidental que desarrolló una endocarditis crónica por *C. burnetii*. En el momento de su ingreso en el hospital describió una historia de 11 meses de fiebres, sudores nocturnos, tos paroxística, fatiga y pérdida de peso. Había recibido tratamientos antibióticos para la bronquitis, pero sin ningún alivio. En sus antecedentes destacaba una cardiopatía congénita, con la colocación de una derivación siendo un lactante. Había vivido en una granja y participaba en el parto de sus terneros. En la exploración cardíaca en el momento del ingreso se apreciaba un soplo; no había hepatoesplenomegalia ni estigmas periféricos de endocarditis, y sus enzimas hepáticas estaban elevadas. Todos los hemocultivos bacterianos y micóticos fueron negativos; sin embargo, la serología para anticuerpos de fase I y II para *Coxiella* estaban notablemente elevados. Se instauró tratamiento con doxiciclina y rifampicina y la fiebre cedió con rapidez. Aunque se recomendó un tratamiento prolongado, el cumplimiento terapéutico no fue el adecuado y el paciente volvía a desarrollar síntomas en cuanto dejaba de tomar uno o los dos antibióticos. También rechazó tomar hidroxicloroquina porque le preocupaba la posible toxicidad retiniana. Este paciente ilustra el riesgo de los pacientes con una cardiopatía de base y las dificultades que entraña el tratamiento de esta infección.

Diagnóstico de laboratorio

La fiebre Q puede diagnosticarse mediante cultivo (no suele realizarse a menudo), serología o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los cultivos pueden llevarse a cabo en células de cultivo tisular y recientemente se han probado en medios acelulares; sin embargo, es inusual que se lleven a cabo salvo en los laboratorios de experimentación autorizados para trabajar con estos microorganismos tan contagiosos. La **serología** es la prueba diagnóstica de uso más frecuente. Como ya se ha mencionado, *C. burnetii* sufre variación de fase caracterizada por el desarrollo de antígenos de fase I y II. Los antígenos de fase I tienen una potencia antigénica débil. Varios métodos pueden medir la producción de anticuerpos: las pruebas de microaglutinación, la prueba de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFA) y el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). La IFA es la prueba de elección, si bien en muchos laboratorios se usa el ELISA, que parece tener la misma sensibilidad. Hay reacciones cruzadas con *Bartonella,* que ocasiona una enfermedad similar, de modo que todas las pruebas serológicas deben incluir un análisis para ambos microorganismos. En la fiebre Q aguda se desarrollan anticuerpos de inmunoglobulinas (Ig) M e IgG fundamentalmente contra **antígenos de fase II.** El diagnóstico de fiebre Q crónica se confirma demostrando los anticuerpos contra **antígenos de fase I y II,** y los títulos de los antígenos de fase I son típicamente mayores. Las técnicas de NAA, como la PCR, se han desarrollado en laboratorios de referencia, pero por lo general no están disponibles para el diagnóstico de rutina. Además, aunque las pruebas son sensibles cuando se examinan muestras de tejidos, la sensibilidad es deficiente con suero. Las pruebas basadas en PCR no son imprescindibles para el diagnóstico de infecciones crónicas por *C. burnetii,* ya que estos pacientes muestran de forma característica valores elevados de anticuerpos.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las infecciones agudas y crónicas por *C. burnetii* vendrá guiado por la experiencia clínica, no por las pruebas de sensibilidad *in vitro*. En la actualidad se recomienda que las infecciones agudas se traten con un ciclo de 14 días con **doxiciclina.** La enfermedad crónica debe tratarse durante un período prolongado con una combinación de fármacos bactericida, como **doxiciclina e hidroxicloroquina (un alquilante).** Las fluoroquinolonas (p. ej., ofloxacino, pefloxacino) se han usado como alternativa a la doxiciclina, pero están contraindicadas en los niños y en las mujeres embarazadas.

Se han diseñado vacunas inactivadas de la totalidad de la célula y las vacunas con antígenos parcialmente purificados para la fiebre Q, y las vacunas preparadas para los microorganismos de la fase I han demostrado aportar la mejor protección. La vacunación de los rebaños parece eficaz, salvo que los animales se hayan infectado previamente de forma natural. La vacunación no erradica *Coxiella* en los animales infectados ni disminuye la propagación asintomática. Igualmente, la vacunación de los seres humanos con vacunas de fase I es protectora si los vacunados no están infectados. La vacunación de los individuos previamente infectados está contraindicada, ya que la estimulación inmunitaria puede dar lugar a un aumento de reacciones adversas. Por este motivo, se recomienda una única dosis vacunal sin inmunizaciones de recuerdo.

Bibliografía

Angelakis E, Raoult D. Review: Q fever. *Vet Microbiol*. 2010;140:297–309.

Bakken J, Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:433–448.

Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, et al. Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis*. 2007;45:S45–S51.

Dumler JS, Walker D. Rocky Mountain spotted fever—changing ecology and persisting virulence. *N Eng J Med*. 2005;353:551–553.

Ghigo E, Pretat L, Desnues B, et al. Intracellular life of Coxiella burnetii in macrophages: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1166:55–66.

Gürtler L, Bauerfeind U, Blümel J, et al. *Coxiella burnetii*—pathogenic agent of Q (Query) fever. *Transfus Med Hemother*. 2014;41:60–72.

Ismail N, Bloch K, McBride J. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin Lab Med*. 2010;30:261–292.

Koss T, Carter EL, Grossman ME, et al. Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001. *Arch Dermatol*. 2003;139:1545–1552.

Paddock CD, Koss T, Eremeeva ME, et al. Isolation of *Rickettsia akari* from eschars of patients with rickettsialpox. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:732–738.

Parola P, Paddock C, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:719–756.

Richards A. Rickettsial vaccines: the old and the new. *Expert Rev Vaccines*. 2004;3:541–555.

Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis*: subversive manipulators of host cells. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:328–339.

Shannon J, Heinzen R. Adaptive immunity to the obligate intracellular pathogen *Coxiella burnetii*. *Immunol Res*. 2009;43:138–148.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 46 años acudió a su médico con una historia de pérdida de peso (7 kg), sudores nocturnos y febrícula de 2 meses de duración. Los resultados de la exploración torácica demostraron la presencia de un soplo cardíaco de reciente aparición. El médico sospechó que el paciente padecía una endocarditis subaguda y se obtuvieron tres series de hemocultivos. Después de una semana de incubación los cultivos seguían siendo negativos.

1. ¿Qué pruebas diagnósticas deben realizarse para determinar que el paciente padece una endocarditis por *C. burnetti*?
2. Si el diagnóstico se confirma ¿cuál es el modo más probable de adquisición de esta infección?
3. ¿Cómo debería tratarse esta infección?

35: Chlamydia

Una niña de 14 días reingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos con dificultad respiratoria, disnea, fiebre y tos seca, no productiva y convulsa *(staccato)*. En las radiografías de tórax se demostró una bronconeumonía derecha. Se estableció el diagnóstico preliminar de neumonía del lactante por *Chlamydia,* que se confirmó mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Aunque *Chlamydia trachomatis* es el miembro mejor conocido de la familia Chlamydiaceae, *C. psittaci* y *C. pneumoniae* también ocasionan una enfermedad significativa en el ser humano.

1. ¿Qué miembros de la familia Chlamydiaceae causan enfermedad respiratoria?, ¿enfermedad ocular?, ¿enfermedad genital?
2. ¿Por qué es significativo que el serotipo A de *C. trachomatis* no induce inmunidad?
3. ¿Qué pruebas de laboratorio son de utilidad para confirmar el diagnóstico de las infecciones por *Chlamydia*?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Chlamydia trachomatis

Palabras clave

Bacteria intracelular, cuerpos elementales y reticulados, neumonía del lactante, uretritis, LGV, persona a persona.

Biología y virulencia

- Bacilos gramnegativos pequeños.
- Parásitos intracelulares estrictos en el ser humano.
- Dos formas distintas: cuerpos elementales infecciosos y cuerpos reticulares no infecciosos.
- El antígeno de lipopolisacárido lo comparte con otras especies de *Chlamydia* y de *Chlamydophila*.
- Las principales proteínas de la membrana externa son específicas de especie.
- Dos biovariedades se asocian a enfermedad en el ser humano: tracoma y LGV.
- Infecta las células epiteliales cilíndricas no ciliadas, cuboidales y transicionales.
- Evita la fusión del fagosoma con los lisosomas celulares.

Epidemiología

- Son las bacterias de transmisión sexual más frecuentes en Estados Unidos.
- El tracoma ocular se da principalmente en el norte de África y África subsahariana, en Oriente Medio, en el sur de Asia y en Sudamérica.
- El LGV es muy prevalente en África, Asia y Sudamérica.

Enfermedades

- Efectos patológicos del tracoma causados por infecciones repetidas.
- Enfermedades: consúltese el cuadro 35.1.

Diagnóstico

- El cultivo es muy específico pero relativamente insensible.
- Las pruebas de antígeno (anticuerpo fluorescente indirecto, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas) son relativamente insensibles.
- Las pruebas de amplificación molecular son las más sensibles y específicas de las que puede disponerse actualmente.

Tratamiento, prevención y control

- El LGV se trata con doxiciclina o eritromicina.
- Las infecciones oculares o genitales se tratan con azitromicina o doxiciclina.
- La conjuntivitis y la neumonía del recién nacido se tratan con eritromicina.
- Las prácticas sexuales seguras y el tratamiento precoz de las parejas sexuales ayudan al control de las infecciones.

LGV, linfogranuloma venéreo.

Cuadro 35.1 Chlamydiaceae: resúmenes clínicos

Chlamydia trachomatis

Tracoma: proceso granulomatoso inflamatorio crónico de la superficie del ojo que lleva a ulceración corneal, cicatrización, formación de *pannus* y ceguera.
Conjuntivitis de inclusión de los adultos: proceso agudo con secreción mucopurulenta, dermatitis, infiltrados corneales y vascularización corneal en la enfermedad crónica.
Conjuntivitis neonatal: proceso agudo caracterizado por una secreción mucopurulenta.
Neumonía del lactante: tras un período de incubación de 2 a 3 semanas, el niño presenta rinitis seguida de bronquitis con una tos seca característica.
Infecciones urogenitales: proceso agudo que afecta al aparato genitourinario y se caracteriza por una secreción mucopurulenta; las infecciones asintomáticas son frecuentes en las mujeres.
Linfogranuloma venéreo: se desarrolla una úlcera indolora en el lugar de la infección que cicatriza de manera espontánea, seguida de inflamación y tumefacción de los ganglios linfáticos que drenan la zona y la ulterior aparición de síntomas sistémicos.

Chlamydia pneumoniae

Infecciones respiratorias: comprenden desde una enfermedad asintomática o leve hasta una forma grave de neumonía atípica que exige la hospitalización del afectado.
Aterosclerosis: *C. pneumoniae* se ha asociado a la presencia de placas inflamatorias en los vasos sanguíneos; no se ha definido de manera definitiva su función etiológica en esta entidad.

Chlamydia psittaci

Infecciones respiratorias: pueden comprender desde la colonización asintomática hasta una forma grave de bronconeumonía con infiltración localizada de células inflamatorias, necrosis y hemorragia.

La taxonomía de la familia Chlamydiaceae ha sido controvertida desde 1999, cuando se propuso dividirla en dos géneros: *Chlamydia* y *Chlamydophila*. Aunque esta división se aceptó oficialmente, los expertos en el campo alegaban una evidencia creciente indicativa de que esta subdivisión no está justificada basándose en los datos de secuenciación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Esto se menciona en este capítulo porque: 1) nosotros aceptamos en ediciones previas de este libro la recomendación para usar los dos nombres de los géneros, y 2) creemos que existe una evidencia convincente para volver al uso de *Chlamydia* para todas las especies. Es probable que la única relevancia para los estudiantes sea que probablemente vean los dos nombres en la literatura científica. Por tanto, hay tres especies responsables de enfermedad en el ser humano que los estudiantes deben conocer: ***Chlamydia trachomatis*, *C.* (*Chlamydophila*) *psittaci*** y ***C.* (*Chlamydophila*) *pneumoniae*** (tabla 35.1).

Tabla 35.1

Especies destacadas de Chlamydiaceae

Microorganismo	Origen histórico
Chlamydia	*chlamydis,* manto
C. trachomatis	*trachomatis,* del tracoma o rugoso (la enfermedad conocida como tracoma se caracteriza por la presencia de granulaciones en las superficies conjuntivas que originan inflamación crónica y ceguera)
C. pneumoniae	*pneumoniae,* neumonía
C. psittaci	*psittacus,* loro (enfermedad asociada a las aves)

Las bacterias de la familia Chlamydiaceae son **parásitos intracelulares obligados** que inicialmente se consideraron virus debido a que son lo suficientemente pequeñas como para atravesar filtros de 0,45 µm; sin embargo, estos microorganismos tienen las siguientes características de las bacterias: 1) poseen una membrana interna y otra externa semejantes a las de las bacterias gramnegativas; 2) contienen ADN y ácido ribonucleico (ARN); 3) poseen ribosomas procariotas; 4) sintetizan sus propias proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, y 5) son sensibles a numerosos antibióticos antibacterianos.

Al contrario de lo que ocurre con otras bacterias, las clamidias presentan un ciclo vital peculiar, ya que pasan por formas infecciosas inactivas desde el punto de vista metabólico **(cuerpos elementales [CE])** y por formas no infecciosas con actividad metabólica (cuerpos reticulados [CR]). Las propiedades que distinguen a los tres patógenos humanos importantes se resumen en la tabla 35.2.

Tabla 35.2

Características de las Chlamydiaceae que producen enfermedad en el ser humano

Propiedad	C. trachomatis	C. pneumoniae	C. psittaci
Espectro de huéspedes	Principalmente patógeno del ser humano	Principalmente patógeno del ser humano	Principalmente patógeno animal; ocasionalmente patógeno humano
Biovariedades	LGV y tracoma	TWAR	Muchas
Enfermedades	LGV; tracoma ocular, enfermedad oculogenital, neumonía del lactante	Bronquitis, neumonía, sinusitis, faringitis, coronariopatía (¿?)	Neumonía (psitacosis)
Morfología de los cuerpos elementales	Redondeada, estrecho espacio periplasmático	Forma de pera, gran espacio periplasmático	Redondeada, estrecho espacio periplasmático
Morfología de los cuerpos de inclusión	Inclusión única y redondeada por cada célula	Múltiples inclusiones uniformes por célula	Múltiples inclusiones de tamaño variable por célula
ADN plasmídico	Sí	No	Sí
Glucógeno que se tiñe con yodo en inclusiones	Sí	No	No
Sensibilidad a las sulfamidas	Sí	No	No

LGV, linfogranuloma venéreo.

Fisiología y estructura

De un modo parecido a una espora, los CE son resistentes a muchos factores ambientales estresantes. Aunque estas bacterias no cuentan con la capa de peptidoglucanos rígida que existe en la mayor parte de las restantes bacterias, su núcleo denso central se rodea de una membrana citoplasmática y de una membrana externa de doble capa. La pared celular contiene un **lipopolisacárido (LPS)** que es común a todos los miembros de la familia. El LPS solo tiene una **actividad débil como endotoxina.** La **proteína principal de la membrana externa (MOMP)** de la pared celular es un componente estructural importante de la membrana externa y es única de cada especie. *C. trachomatis* tiene regiones variables en el gen que codifica esta proteína y son responsables de las 18 variedades serológicas (llamadas **serovariedades**). También se encuentran regiones variables parecidas en las MOMP de *C. psittaci;* por el contrario, la MOMP de *C. pneumoniae* es homogénea y solo se ha descrito una

Chlamydia. Esta proteína rica en cisteína es responsable de los extensos puentes disulfuro que dan estabilidad a los CE.

Los CE no se pueden replicar, pero son infecciosos, de forma que se pueden ligar a receptores en las células huéspedes y estimular su captación por la célula infectada. En esta localización intracelular, los CE se convierten en CR, la forma de clamidia con actividad metabólica que se replica. Dado que en los cuerpos reticulares no existen proteínas con extensos enlaces cruzados, esta forma resulta frágil a nivel osmótico; sin embargo, se protegen por su localización intracelular.

Las clamidias se replican gracias a un ciclo de crecimiento único que se produce dentro de las células huéspedes susceptibles (fig. 35.1). Este ciclo se inicia cuando los CE infecciosos pequeños (300-400 nm) se unen a las microvellosidades de las células susceptibles, tras lo cual se produce una penetración activa en la célula huésped. Tras ser internalizadas, las bacterias permanecen dentro de los fagosomas citoplasmáticos, en los que tiene lugar el ciclo de replicación. Si la membrana externa del CE está intacta, se inhibirá la fusión de los lisosomas celulares con los fagosomas que contienen los CE, lo que evitará la destrucción intracelular. Si la membrana externa se lesiona o se inactivan las bacterias mediante calor o recubrimiento por anticuerpos, se produce la fusión del fagolisosoma con la consiguiente destrucción de las bacterias. A las 6-8 horas de entrar en la célula, los cuerpos elementales se reorganizan en CR más grandes (800-1.000 nm) y con actividad metabólica. Las clamidias son **parásitos de energía** porque emplean el trifosfato de adenosina de la célula huésped para satisfacer sus necesidades energéticas. Algunas cepas pueden depender también del huésped para que les aporte aminoácidos específicos. Los CR se replican mediante fisión binaria, igual que otras bacterias, y las tinciones histológicas pueden detectar con facilidad el fagosoma con los CR acumulados, que se llaman **inclusión.** Unas 18-24 horas después de la infección, los CR se empiezan a reorganizar en CE de menor tamaño y entre 48 y 72 horas después la célula se rompe y libera las bacterias infecciosas.

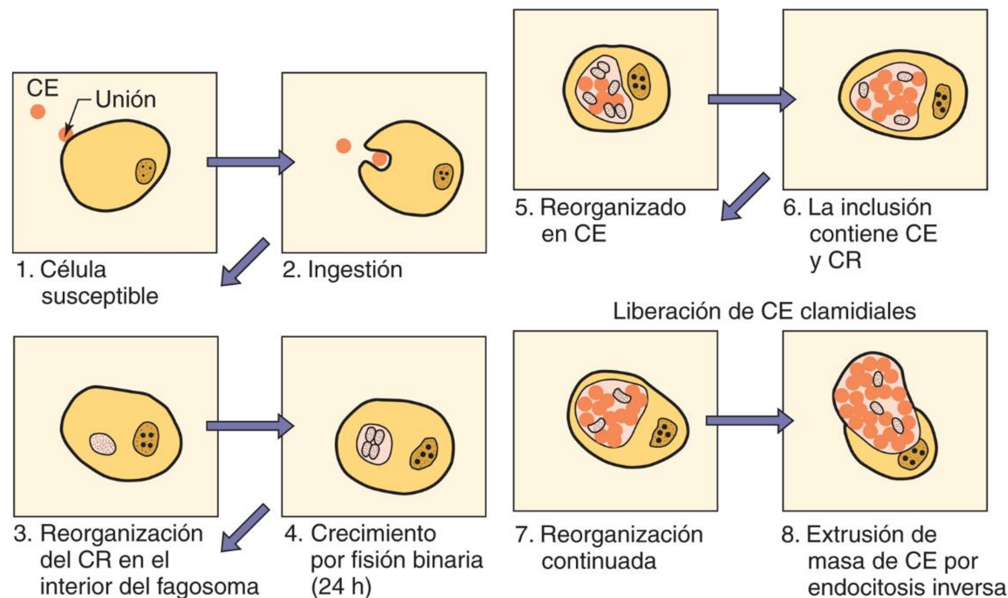


FIG. 35.1 Ciclo vital de *Chlamydia trachomatis. CE*, cuerpo elemental; *CR*, cuerpo reticulado.
(Modificada de Batteiger, B., Jones, R., 1987. Chlamydial infections. *Infect Dis Clin North Am* 1:55-81.)

Chlamydia trachomatis

C. trachomatis tiene una serie de huéspedes limitados y las infecciones solo se producen en personas (cuadro 35.1). Las especies responsables de enfermedad humana se subdividen en dos **biovariedades: tracoma** y **linfogranuloma venéreo (LGV).** Estas biovariedades se dividen a su vez en **serovariedades** según las diferencias antigénicas en la MOMP. Las serovariedades específicas se asocian con enfermedades específicas (tabla 35.3).

Tabla 35.3

Espectro clínico de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*

Serovariedades	Enfermedad
A, B, Ba, C	Tracoma
D-K	Enfermedad del aparato urogenital
L1, L2, L2a, L2b, L3	Linfogranuloma venéreo

Patogenia e inmunidad

El espectro de células que puede infectar *C. trachomatis* es limitado. Los receptores para CE se restringen fundamentalmente a las células del epitelio cilíndrico no ciliado, cuboidal y de transición que se encuentran en las membranas mucosas de la uretra, el endocérvix, el endometrio, las trompas de Falopio, el ano y el recto, el aparato respiratorio y la conjuntiva. Las serovariedades de LGV son más invasivas porque se replican en los fagocitos mononucleares presentes en el sistema linfático. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por clamidias son: 1) la destrucción directa de las células durante la replicación, y 2) la respuesta de citocinas proinflamatorias del huésped.

Las clamidias logran acceder al huésped a través de abrasiones o laceraciones diminutas. En el LGV, las lesiones se forman en los ganglios linfáticos que drenan el foco de la infección primaria (fig. 35.2). La formación del granuloma es característica. Las lesiones pueden volverse necróticas, atraer a los leucocitos polimorfonucleares y desencadenar un proceso inflamatorio que se extienda a los tejidos circundantes. La posterior rotura del ganglio linfático lleva a la formación de abscesos o de fístulas. La infección con serovariedades de *C. trachomatis* distintas a LGV estimula una respuesta inflamatoria grave con neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas.



FIG. 35.2 Paciente con linfogranuloma venéreo que ha causado un linfedema vulvar unilateral y bubones inguinales. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

La infección no confiere una inmunidad duradera; más bien, la reinfección induce de forma característica una respuesta inflamatoria importante con posterior daño tisular. Esta respuesta origina la pérdida de visión en pacientes con infecciones oculares crónicas, y la cicatrización con esterilidad y disfunción sexual en los aquejados de infecciones genitales.

Epidemiología

C. trachomatis tiene una distribución universal y produce tracoma (queratoconjuntivitis crónica), enfermedad oculogenital, neumonía y LGV. El tracoma es endémico en el norte de África y el África subsahariana, Oriente Medio, Sudeste Asiático y Sudamérica. La Organización Mundial de la Salud calcula que unos seis millones de personas están ciegas como consecuencia del tracoma y más de 150 millones de personas necesitan tratamiento. El tracoma es la **principal causa de ceguera evitable.** Las infecciones afectan fundamentalmente a los niños, los cuales constituyen los principales reservorios de *C. trachomatis* en las áreas endémicas. La incidencia de la infección es menor en los niños mayores y en los adolescentes; sin embargo, la incidencia de la ceguera continúa aumentando durante la edad adulta conforme progresa la enfermedad. El tracoma se transmite de un ojo a otro a través de gotitas, las manos, la ropa infectada y las moscas, que transportan secreciones oculares de los ojos de los niños infectados a los de los niños sanos. Debido al alto porcentaje de niños portadores de *C. trachomatis* en sus aparatos respiratorios y gastrointestinales en las áreas de endemicidad, el patógeno se puede transmitir también mediante gotas respiratorias o mediante contaminación fecal. El tracoma suele ser endémico en las comunidades donde existe hacinamiento y malas condiciones sanitarias y la higiene individual es deficiente, es decir, los factores de riesgo que facilitan la transmisión de infecciones.

La mayor parte de los casos de **conjuntivitis de inclusión de los adultos** por *C. trachomatis* se registran en individuos de edades comprendidas entre 18 y 30 años, y la infección genital precede probablemente a la

afectación ocular. Se cree que las vías de transmisión son la autoinoculación y el contacto oral-genital. Una tercera forma de infección ocular por *C. trachomatis* es la **conjuntivitis de inclusión del recién nacido,** una infección que se adquiere durante el paso del niño a través del canal del parto. La conjuntivitis por *C. trachomatis* afecta aproximadamente al 25% de los recién nacidos cuyas madres padecen infecciones genitales activas.

La infección pulmonar por *C. trachomatis* se produce también en los recién nacidos. Una proporción del 10 al 20% de los niños expuestos a este patógeno durante el nacimiento desarrolla una **neumonía intersticial** difusa.

Se cree que *C. trachomatis* origina la **enfermedad bacteriana de transmisión sexual** más frecuente en Estados Unidos. En el año 2017, en este país se comunicaron más de 1,7 millones de infecciones; sin embargo, se cree que esta cifra es más baja que la real debido a que la mayoría de los sujetos infectados no solicita tratamiento farmacológico o recibe un tratamiento en ausencia de un diagnóstico específico. Se estima que casi 3 millones de estadounidenses se infectan cada año, y el número de nuevas infecciones podría alcanzar los 50 millones de casos anuales en todo el planeta. Las serovariedades D a K originan casi todas las infecciones del aparato genital.

El LGV es una enfermedad crónica de transmisión sexual producida por las serovariedades L1, L2, L2a, L2b y L3 de *C. trachomatis*. Ocurre de forma esporádica en Estados Unidos y otros países industrializados, pero tiene una elevada prevalencia en África, Asia y Sudamérica. El LGV agudo se observa más a menudo en los hombres, principalmente debido a que la infección sintomática es menos frecuente en las mujeres.

Enfermedades clínicas

Tracoma

El tracoma es una **enfermedad crónica** producida por las serovariedades A, B, Ba y C. Inicialmente, los pacientes tienen una **conjuntivitis folicular** con inflamación difusa que afecta a toda la conjuntiva. La conjuntiva va presentando cicatrices conforme progresa la enfermedad, haciendo que el párpado del paciente se retraiga. Las pestañas que crecen hacia dentro producen excoriaciones en la córnea y finalmente ocasionan una ulceración corneal, cicatrización, formación de *pannus* (invasión de los vasos de la córnea) y pérdida de visión. Es frecuente que el tracoma recurra después de una supuesta curación, probablemente debido a las infecciones subclínicas que se han documentado en los niños de las zonas endémicas y en los inmigrantes en Estados Unidos que adquirieron el tracoma en sus países de origen durante la infancia.

Conjuntivitis de inclusión en los adultos

En los adultos sexualmente activos se ha observado una conjuntivitis aguda folicular producida por las cepas de *C. trachomatis* que se asocian a las infecciones genitales (serovariedades A, B, Ba y D a K). La infección se caracteriza por la presencia de secreciones mucopurulentas, queratitis, infiltrados corneales y, en algunos casos, un cierto grado de vascularización corneal. Se han observado cicatrices en los pacientes con infección crónica.

Conjuntivitis neonatal

Las infecciones oculares se producen también en los **niños expuestos a *C. trachomatis* durante el parto.** Después de una incubación de 5 a 12 días, los párpados del niño se hinchan, con hiperemia y abundantes secreciones purulentas. Las infecciones no tratadas pueden durar hasta 12 meses, durante los cuales se produce cicatrización y vascularización corneal. Los niños que no son tratados o reciben únicamente un tratamiento tópico tienen riesgo de presentar una neumonía por *C. trachomatis*.

Neumonía del lactante

El período de incubación de la neumonía del lactante es variable, pero suele comenzar entre 2 y 3 semanas después del nacimiento. Inicialmente se observa rinitis, y después aparece una **tos en *staccato* típica.** El niño permanece afebril durante la enfermedad clínica, la cual se prolonga varias semanas. Los signos radiológicos de la infección pueden durar varios meses (caso clínico 35.1).

Caso clínico 35.1 Neumonía por *Chlamydia trachomatis* en lactantes recién nacidos

Niida y cols. (*Eur J Pediatr* 157:950-951, 1998) describieron los casos de dos niñas lactantes con neumonía por *C. trachomatis*. La primera nació tras un parto vaginal a las 39 semanas de gestación y la segunda por cesárea (por sufrimiento fetal) a las 40 semanas. Las dos niñas estaban bien hasta que desarrollaron fiebre y taquipnea a los 3 y 13 días de nacer, respectivamente. Las radiografías de tórax mostraron infiltrados en los pulmones. Los cultivos de sangre, orina, faringe, heces y líquido cefalorraquídeo fueron todos negativos, pero las pruebas antigénicas para detección de *C. trachomatis* fueron positivas en los frotis de conjuntiva y nasofaringe. Estos casos ilustran la presentación de neumonía en lactantes infectados por *C. trachomatis* en el momento o cerca del parto, aunque no se describe en ellos la tos en *staccato* característica.

Linfogranuloma venéreo ocular

Las serovariedades del LGV de *C. trachomatis* se han visto implicadas en la conjuntivitis oculoglandular de Parinaud, una inflamación de la conjuntiva que se asocia a linfadenopatías preauriculares, submandibulares y cervicales.

Infecciones urogenitales

La mayoría de las infecciones del aparato genital en las mujeres son asintomáticas (hasta el 80%), pero se pueden volver sintomáticas; entre sus manifestaciones clínicas están la bartolinitis, la cervicitis, la endometritis, la perihepatitis, la salpingitis y la uretritis. Los pacientes asintomáticos infectados por clamidias son un importante reservorio para la diseminación de *C. trachomatis.* En los pacientes con infecciones sintomáticas se ven secreciones mucopurulentas (fig. 35.3) y sus muestras suelen contener un número más elevado de microorganismos en los cultivos que las muestras de las pacientes con infecciones asintomáticas. La uretritis por *C. trachomatis* puede tener lugar con o sin infección cervical acompañante (caso clínico 35.2).

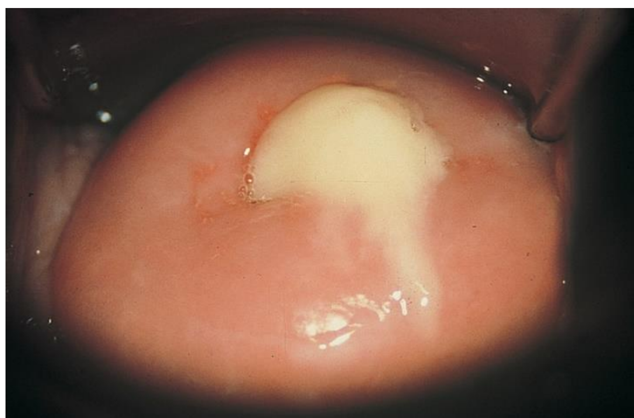


FIG. 35.3 Cervicitis mucopurulenta producida por ***Chlamydia trachomatis.*** (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2004. *Infectious Diseases,* second ed. Mosby, St. Louis, MO; fotografía por cortesía de J. Paavonen.)

Caso clínico 35.2 Síndrome de Reiter y enfermedad inflamatoria pélvica

Serwin y cols. (*J Eur Acad Derm Vener* 20:735-736, 2006) describieron el caso de un hombre de 30 años que consultó en un hospital universitario por disuria de 3 años de evolución, con inflamación peniana, tumefacción articular y fiebre. Se identificaron lesiones cutáneas y alteraciones ungueales. Se encontraron altas concentraciones de anticuerpos contra *Chlamydia,* pero las pruebas antigénicas y los estudios de amplificación de ácidos nucleicos de *Chlamydia trachomatis* fueron negativos en los exudados uretrales y conjuntivales. Se estableció el diagnóstico de síndrome de Reiter y se inició el tratamiento con ofloxacino. Se obtuvo remisión completa de las lesiones cutáneas y los síntomas uretrales. La mujer del paciente también fue ingresada en el hospital con antecedentes de 2 años de evolución de dolor abdominal bajo y hemorragia y secreción vaginal. Se diagnosticó una enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y se confirmó la infección por *C. trachomatis* por los resultados positivos de antígenos en cérvix y uretra (anticuerpo fluorescente indirecto). En el frotis vaginal se identificaron también *Trichomonas vaginalis*. Estos pacientes ilustran las complicaciones de las infecciones urogenitales por *C. trachomatis:* la EIP y el síndrome de Reiter.

La mayoría de las infecciones por *C. trachomatis* en los hombres son sintomáticas; sin embargo, hasta el 25% de las infecciones pueden permanecer asintomáticas. Aproximadamente entre el 35 y el 50% de los casos de uretritis no gonocócicas están producidas por *C. trachomatis;* las infecciones mixtas por *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son frecuentes. Los síntomas de la infección por clamidias aparecen después del tratamiento satisfactorio de la gonorrea, ya que el período de incubación es más largo y el uso de antibióticos β-lactámicos para tratar la gonorrea es ineficaz contra *C. trachomatis*. Aunque el exudado es menos purulento en los pacientes con infecciones uretrales por clamidias, estas infecciones no se pueden distinguir de una manera fiable de la gonorrea, por lo que se deben llevar a cabo pruebas para ambos microorganismos.

Se cree que el **síndrome de Reiter** (uretritis, conjuntivitis, poliartritis y lesiones mucocutáneas) se inicia con la infección genital por *C. trachomatis*. Aunque no se han aislado clamidias del líquido sinovial de estos pacientes, se han observado CE en el líquido sinovial o en las muestras de tejido de los hombres con artritis reactiva adquirida por transmisión sexual. Esta enfermedad suele presentarse en hombres blancos jóvenes. Alrededor del 50 al 65% de los pacientes con síndrome de Reiter tienen una infección genital por clamidias al inicio de la artritis, y los estudios serológicos ponen de manifiesto que más del 80% de los hombres con síndrome de Reiter muestran indicios de una infección previa o concomitante por *C. trachomatis*.

Linfogranuloma venéreo

Tras un período de incubación de 1 a 4 semanas, en los pacientes con LGV aparece una lesión inicial en el lugar de la infección (p. ej., pene, uretra, glande, escroto, pared vaginal, cérvix, vulva). Sin embargo, la lesión (pápula o úlcera) pasa inadvertida, porque es pequeña, indolora, no llama la atención y remite rápidamente. La ausencia de dolor diferencia estas úlceras de las que se observan en la sífilis o las infecciones por herpes simple. El paciente puede presentar fiebre, cefalea y mialgias mientras está presente la lesión.

La segunda fase de la infección viene marcada por la inflamación y la tumefacción de los ganglios linfáticos que drenan el lugar de la infección inicial. Los ganglios inguinales suelen estar afectados, y se tornan **bubones** fluctuantes dolorosos que van aumentando de tamaño hasta romperse y formar fístulas de drenaje. Las manifestaciones sistémicas son fiebre, escalofríos, anorexia, cefalea, meningismo, mialgias y artralgias.

La **proctitis** es frecuente en las mujeres con LGV como consecuencia de la extensión linfática desde el cérvix o desde la vagina. La proctitis se produce en los hombres después del coito anal o como resultado de la diseminación linfática desde la uretra. El LGV que no se trata se puede resolver en esta fase o puede progresar a una fase crónica ulcerativa en la que se forman úlceras genitales, fístulas, estenosis o elefantiasis genital.

Diagnóstico de laboratorio

La infección por *C. trachomatis* se puede diagnosticar: 1) por los hallazgos citológicos, serológicos o de cultivo; 2) mediante la detección directa del antígeno en las muestras clínicas, y 3) por el uso de pruebas de ácidos nucleicos. La sensibilidad de cada método depende de la población de pacientes examinada, el lugar del que se obtiene la muestra y la naturaleza de la enfermedad. Por ejemplo, las infecciones sintomáticas son generalmente más fáciles de diagnosticar que las asintomáticas, porque hay más clamidias presentes en las muestras. También es importante la calidad de la muestra. Aunque pueda parecer una obviedad, las muestras se deben obtener del lugar afectado (p. ej., uretra, cérvix, recto, bucofaringe, conjuntiva). No son adecuadas las muestras de pus o de exudado vaginal, en donde puede haber un número relativamente escaso de microorganismos. Las clamidias infectan las células del epitelio columnar o escamosocolumnar; por tanto, se deben recoger muestras endocervicales, pero no vaginales. Se ha calculado que alrededor de un tercio de las muestras que se remiten para su estudio en los pacientes con sospecha de infección por *Chlamydia* no son las apropiadas.

Detección antigénica

Se han utilizado dos enfoques generales para la detección de los antígenos de clamidia en las muestras clínicas: la **tinción de inmunofluorescencia directa** con anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína (fig. 35.4) y el **análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas.** En ambas pruebas se emplean anticuerpos que se han preparado contra las MOMP clamidiales o contra el LPS de la pared celular. Debido a que los determinantes antigénicos de los LPS pueden ser comunes a otras especies bacterianas, fundamentalmente las que se encuentran en las muestras fecales, las pruebas de anticuerpos que se dirigen contra los LPS se consideran menos específicas. La sensibilidad de cada método varía en gran medida, pero aun así ninguno se considera tan sensible como el cultivo o las pruebas basadas en los ácidos nucleicos, especialmente cuando se usan muestras uretrales de hombres o muestras de pacientes asintomáticos. Estas últimas suponen un problema, ya que pueden contener relativamente pocas clamidias.

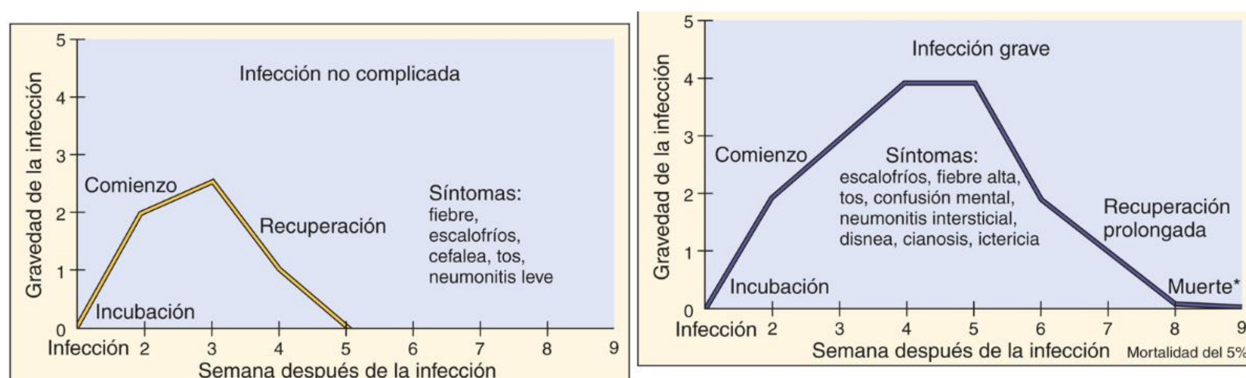


FIG. 35.4 Evolución de las infecciones por *Chlamydia psittaci.*

Pruebas basadas en los ácidos nucleicos

Las **NAAT** son las pruebas de elección para el diagnóstico de las infecciones por clamidias (en general se describen sensibilidades del 90-98% y son muy específicas). Se pueden emplear la orina de primera hora de la mañana y las secreciones uretrales de un paciente con uretritis. Se debe tener cuidado de descartar la presencia de inhibidores (p. ej., orina) de la reacción de amplificación y prevenir la contaminación cruzada de las muestras.

Cultivo

El aislamiento de *C. trachomatis* en el cultivo celular continúa siendo el método más **específico** para diagnosticar las infecciones por *C. trachomatis,* pero resulta **relativamente insensible** comparado con las NAAT. Las bacterias infectan *in vitro* un número restringido de líneas celulares, al igual que ocurre con el reducido abanico de células que logran infectar en condiciones *in vivo*. La sensibilidad del cultivo se ve afectada por la utilización de muestras inadecuadas y la pérdida de viabilidad de las clamidias durante el transporte de la muestra. Se ha calculado que la sensibilidad de los hallazgos de una sola muestra endocervical puede ser solo del 70 al 85%.

Detección de anticuerpos

La serología tiene un valor limitado en el diagnóstico de las infecciones urogenitales por *C. trachomatis* en adultos, dado que la prueba es incapaz de diferenciar entre infecciones actuales y previas. Puede ser útil la demostración de un aumento significativo del título de anticuerpos; sin embargo, este incremento puede no ser evidente durante 1 mes o más, en especial en los pacientes que reciben tratamiento antibiótico. La determinación de los anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) tampoco resulta de utilidad, ya que los adolescentes y los adultos no suelen producir estos anticuerpos. Una excepción es la detección de anticuerpos IgM en los niños con neumonitis por clamidias.

Por otra parte, las pruebas de anticuerpos pueden ser útiles para el diagnóstico del LGV. Los pacientes infectados presentan una importante respuesta humoral que puede ser detectada mediante pruebas de inmunofijación del complemento (FC), microinmunofluorescencia (MIF) o inmunoanálisis enzimático (EIA). La prueba de FC se dirige contra el antígeno LPS específico de género. Por tanto, un resultado positivo (es decir, un aumento de cuatro veces en el título o un único título ≥1:256) es muy sugestivo de LGV. La confirmación se efectúa mediante la prueba de MIF, la cual se centra en los antígenos específicos de especie y de serovariedades (las MOMP clamidiales). Al igual que la prueba de FC, los EIA son específicos de género. La ventaja de estas pruebas es que son menos engorrosas desde el punto de vista técnico; sin embargo, los resultados se deben confirmar por medio de técnicas de MIF.

Tratamiento, prevención y control

Se recomienda que los pacientes con LGV se traten con doxiciclina durante 21 días. En los niños menores de 9 años, en las embarazadas y en los pacientes que no toleran la doxiciclina, se recomienda el uso de eritromicina. Las lesiones oculares y genitales en los adultos se deben tratar con una dosis de azitromicina o doxiciclina durante 7 días. La conjuntivitis y la neumonía del recién nacido se deben tratar con eritromicina durante 10 a 14 días.

Es difícil prevenir el tracoma debido a que la población con enfermedad endémica tiene generalmente un acceso limitado a la asistencia médica. La ceguera que se asocia a las fases avanzadas del tracoma únicamente se puede evitar mediante el tratamiento precoz de la enfermedad inicial y la prevención de la reexposición. Aunque el tratamiento puede tener éxito en los individuos que residen en las zonas donde la enfermedad es endémica, resulta difícil erradicar la enfermedad en la población y evitar las reinfecciones si no se mejoran las condiciones sanitarias. Las conjuntivitis y las infecciones genitales por *Chlamydia* se previenen con prácticas sexuales seguras y con el tratamiento precoz de los pacientes sintomáticos y de sus parejas sexuales.

Chlamydia pneumoniae

C. pneumoniae se aisló por primera vez en la conjuntiva de un niño en Taiwán. Se consideró inicialmente como una cepa causante de psitacosis, ya que la morfología de las inclusiones que formaban en el cultivo celular era parecida. Sin embargo, posteriormente se observó que la cepa de Taiwán (TW-183) tenía relación serológica con un aislamiento faríngeo conocido como AR-39, pero no estaba relacionado con las cepas de la psitacosis. El nuevo microorganismo se llamó inicialmente TWAR (por los dos aislados originales), tras lo que se clasificó como *Chlamydia pneumoniae*. Tan solo se ha identificado una serovariedad (TWAR). La infección se transmite a través de las secreciones respiratorias; no se ha identificado ningún reservorio animal.

C. pneumoniae es un **patógeno del ser humano** que causa sinusitis, faringitis, bronquitis y neumonía. Se cree que las infecciones se transmiten de una persona a otra mediante las secreciones respiratorias. La prevalencia de infección resulta muy discutida y en la bibliografía se recogen amplias variaciones, en gran parte por la notable variación de los métodos diagnósticos. La mayoría de las infecciones por *C. pneumoniae* son asintomáticas o leves, y producen tos persistente y malestar; la mayoría de los pacientes no necesita hospitalización. Las infecciones respiratorias más graves afectan generalmente a un único lóbulo pulmonar. Estas infecciones no se pueden distinguir de otras neumonías atípicas, como las producidas por *Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila* y los virus respiratorios.

El papel de *C. pneumoniae* en la patogenia de la aterosclerosis no está todavía definido. Se sabe que *C. pneumoniae* puede infectar y crecer en las células del músculo liso, las células endoteliales de las arterias coronarias y los macrófagos. También se ha detectado su presencia en muestras de biopsias de lesiones ateroescleróticas, por medio de cultivos, amplificación por reacción en cadena de la polimerasa, tinciones inmunohistoquímicas, microscopia electrónica e hibridación *in situ*. Por tanto, la asociación de *C. pneumoniae* a la aterosclerosis está clara. Lo que no está bien delimitado es el papel del microorganismo en el desarrollo de la aterosclerosis. Se cree que la enfermedad se desarrolla como consecuencia de la respuesta inflamatoria a la infección crónica, aunque aún no se ha demostrado.

El diagnóstico de las infecciones por *C. pneumoniae* es complejo. Los microorganismos no crecen en las líneas celulares que se usan para el aislamiento de *C. trachomatis,* y aunque lo hacen en la línea HEp-2, dicha línea no se usa en la mayoría de los laboratorios clínicos. La detección de *C. pneumoniae* mediante NAAT ha obtenido resultados satisfactorios; sin embargo, se han descrito notables variaciones entre los laboratorios con experiencia en el uso de estas pruebas. La prueba de MIF es la única aceptable para el diagnóstico serológico. Los criterios para el diagnóstico de una infección aguda por *C. pneumoniae* son un título único de IgM mayor de 1:16 o un aumento al cuádruple del título de IgG. Un título elevado de IgG de forma aislada no es diagnóstico. Dado que los anticuerpos IgG no aparecen hasta 6-8 semanas tras la infección, las pruebas serológicas tienen un valor limitado en el diagnóstico de la infección aguda.

Los macrólidos (azitromicina, eritromicina, claritromicina), la doxiciclina o el levofloxacino se recomiendan para el tratamiento de las infecciones por *C. pneumoniae,* aunque las evidencias a favor de su uso son limitadas. El control de la exposición a *C. pneumoniae* posiblemente resulte difícil porque la bacteria es ubicua.

Chlamydia psittaci

C. psittaci es la causa de la psitacosis (fiebre del loro), que se puede transmitir al ser humano. La enfermedad se observó por primera vez en los loros, de ahí el nombre de **psitacosis** (*psittakos* es la palabra griega para loro). No obstante, el reservorio natural de *C. psittaci* es casi cualquier especie de ave, y la enfermedad se ha denominado más correctamente como **ornitosis** (que deriva de la palabra griega *ornithos,* ave). Otros animales como las ovejas, las vacas y las cabras, así como el ser humano, se pueden infectar. El microorganismo está presente en la sangre, los tejidos, las heces y las plumas de los animales infectados, que pueden parecer tanto enfermos como sanos (caso clínico 35.3).

Caso clínico 35.3 Psitacosis en un hombre previamente sano

Scully y cols. (*N Engl J Med* 338:1527-1535, 1998) describieron el caso de un hombre de 24 años que fue ingresado en un hospital local por dificultad respiratoria aguda. Varios días antes del ingreso, empezó a presentar congestión nasal, mialgias, tos seca, disnea leve y cefalea. En el momento previo al ingreso, la tos se hizo productiva y presentó dolor pleurítico, fiebre, escalofríos y diarrea. Las radiografías mostraron una consolidación del lóbulo superior derecho de los pulmones con infiltrados parcheados en el lóbulo inferior izquierdo. A pesar de que el tratamiento antibiótico incluyó eritromicina, doxiciclina, ceftriaxona y vancomicina, su estado pulmonar no empezó a mejorar hasta los 7 días y no recibió el alta hospitalaria hasta pasado 1 mes del ingreso. La anamnesis detallada puso de manifiesto que este paciente había estado expuesto a loros en un hotel durante sus vacaciones. El diagnóstico de neumonía por *Chlamydia psittaci* se estableció por pruebas serológicas e identificación del microorganismo en cultivo celular.

La infección penetra a través del aparato respiratorio, desde donde las bacterias se diseminan a las células reticuloendoteliales del hígado y del bazo. Los microorganismos se multiplican en estas localizaciones, produciendo una necrosis focal. Los pulmones y otros órganos se ven afectados como consecuencia de la diseminación hematógena, que produce fundamentalmente una respuesta inflamatoria linfocitaria en los alvéolos y en los espacios intersticiales. En estas localizaciones aparece edema, engrosamiento de la pared alveolar, infiltración de macrófagos, necrosis y algunas veces hemorragia. En los bronquiolos se forman tapones de mucosidad, que producen cianosis y anoxia.

En Estados Unidos se comunican menos de 25 casos anuales de la enfermedad, y la mayoría de las infecciones se produce en adultos. Sin embargo, este número representa una estimación más baja que la verdadera prevalencia de la enfermedad, porque: 1) las infecciones humanas pueden ser asintomáticas o leves; 2) puede que no se sospeche la exposición a un animal infectado; 3) puede que no se recoja suero en el período de convalecencia para poder confirmar el diagnóstico, y 4) el tratamiento antibiótico puede enmascarar la respuesta humoral. Además, debido a las reacciones cruzadas con *C. pneumoniae,* la estimación específica de la prevalencia de la enfermedad puede no ser fiable hasta que no se desarrolle una prueba diagnóstica definitiva.

La bacteria se suele transmitir al ser humano a través de la inhalación de los excrementos secos, de la orina o de las secreciones respiratorias de las aves del orden de los psitaciformes (p. ej., loros, periquitos, guacamayos, cacatúas). La transmisión de una persona a otra es infrecuente. Los veterinarios, los cuidadores de zoológicos, los trabajadores de las tiendas de mascotas y los empleados de las plantas de procesamiento de las aves de corral presentan un mayor riesgo de padecer esta infección.

La enfermedad se produce tras un período de incubación de 5 a 14 días y se suele manifestar con cefalea, fiebre alta, escalofríos, malestar general y mialgias (v. fig. 35.4). Los signos pulmonares son tos no productiva, crepitantes y consolidación. Es frecuente la afectación del sistema nervioso central, que consiste generalmente en cefalea, aunque puede producirse encefalitis, convulsiones, coma e incluso la muerte en los casos graves que no se tratan. Los pacientes presentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. Otros síntomas sistémicos son carditis, hepatomegalia, esplenomegalia y queratoconjuntivitis folicular.

La psitacosis se suele diagnosticar por los hallazgos serológicos. Un aumento de cuatro veces en el título en la prueba de FC realizada en dos sueros (de la fase aguda y de la fase de convalecencia) es sugestivo de infección por *C. psittaci*, pero se debe llevar a cabo la prueba específica del MIF para confirmar el diagnóstico. *C. psittaci* se puede aislar del cultivo celular (p. ej., con células L) después de 5 a 10 días de incubación, aunque este procedimiento rara vez se efectúa en los laboratorios clínicos.

Las infecciones se pueden tratar con éxito con doxiciclina o macrólidos. La transmisión de una persona a otra rara vez tiene lugar, por lo que no es necesario el aislamiento del paciente ni el tratamiento profiláctico de los contactos. La psitacosis solamente se puede prevenir mediante el control de las infecciones en las aves domésticas e importadas. Este control se puede lograr tratando a las aves con clortetraciclina durante 45 días. En la actualidad no se dispone de vacuna para esta enfermedad.

Bibliografía

Bebear C, de Barbeyrac B. Genital chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:4–10.

Beeckman D, Vanrompay D. Zoonotic chlamydophila psittaci infections from a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:11–17.

Byrne G. Chlamydia trachomatis strains and virulence: rethinking links to infection prevalence and disease severity. *J Infect Dis*. 2010;201:S126–S133.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae—2014. *MMWR. Recomm Rep*. 2014;63(RR–02):1–19.

Gambhir M, Basáñez MG, Turner F, et al. Trachoma: transmission, infection, and control. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:420–427.

Kern J, Maass V, Maass M. Molecular pathogenesis of chronic chlamydia pneumoniae infections: a brief overview. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:36–41.

Kumar S, Hammerschlag M. Acute respiratory infection due to chlamydia pneumoniae: current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2007;44:568–576.

Liechti GW, Kuru E, Hall E, et al. A new metabolic cell-wall labeling method reveals peptidoglycan in chlamydia trachomatis. *Nature*. 2014;506:507–510.

Morré SA, Rozendaal L, van Valkengoed IG, et al. Urogenital chlamydia trachomatis serovars in men and women with a symptomatic or asymptomatic infection: an association with clinical manifestations? J. *Clin Microbiol*. 2000;38:2292–2296.

Nieuwenhuizen A, Dijkstra F, Notermans D, van der Hoek W. Laboratory methods for case finding in human psittacosis outbreaks: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18:442–458.

Nunes A, Gomes J. Evolution, phylogeny, and molecular epidemiology of chlamydia. *Infect Genet Evol*. 2014;23:49–64.

Van der Bij AK, Spaargaren J, Morré SA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2006;42:186–194.

Vasilevsky S, Greub G, Nardelli-Haefliger D, et al. Genital chlamydia trachomatis: understanding the roles of innate and adaptive immunity in vaccine research. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:346–370.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 22 años acudió al servicio de urgencias con antecedentes de dolor uretral y secreción purulenta después de haber mantenido relaciones sexuales con una prostituta. La tinción de Gram del exudado reveló la presencia de numerosos diplococos gramnegativos que remedaban *Neisseria gonorrhoeae*. El paciente fue tratado con penicilina y remitido a su domicilio. Dos días más tarde, el paciente regresó al servicio de urgencias por la persistencia de las secreciones uretrales de aspecto acuoso. En la tinción de Gram se observaron abundantes leucocitos, pero no microorganismos. El cultivo del exudado fue negativo para *Neisseria gonorrhoeae*, pero positivo para *C. trachomatis*.

1. ¿Por qué carece de eficacia la penicilina contra *Chlamydia*? ¿Qué antibiótico se puede usar para tratar a este paciente?
2. Describa el ciclo de crecimiento de *Chlamydia*. ¿Qué rasgos estructurales hacen que los cuerpos elementales (CE) y los cuerpos reticulares (CR) estén bien adaptados a su medio ambiente?
3. Describa las diferencias entre las tres especies de *Chlamydia* que producen enfermedad en el ser humano.
4. *C. trachomatis, C. pneumoniae* y *C. psittaci* producen infecciones del aparato respiratorio. Describa los grupos de pacientes que se infectan con mayor frecuencia y la epidemiología de estas infecciones.

Sección 5: Virología

36: Clasificación, estructura y replicación vírica

Los virus fueron descritos inicialmente como «agentes filtrables». Su pequeño tamaño permite su paso a través de filtros diseñados para retener bacterias. A diferencia de la mayoría de las bacterias, los hongos y los parásitos, **los virus son parásitos intracelulares obligados** que dependen de la maquinaria bioquímica de la célula huésped para su replicación. Además, *la reproducción de los virus tiene lugar mediante el ensamblaje de componentes individuales en vez de por fisión binaria* (cuadros 36.1 y 36.2).

Cuadro 36.1 Definición y propiedades de los virus

Los virus son agentes filtrables.
Los virus son parásitos intracelulares obligados.
Los virus no pueden generar energía o sintetizar proteínas independientemente de una célula huésped.
Los genomas virales pueden ser ARN o ADN, pero no ambos.
Los virus poseen una cápside desnuda o una morfología con envoltura.
Los componentes virales se ensamblan y no se replican mediante «división».

Cuadro 36.2 Consecuencias de las propiedades virales

Los virus no son seres vivos.
Los virus deben ser infecciosos para sobrevivir en la naturaleza.
Los virus deben ser capaces de utilizar los procesos celulares de la célula huésped para producir sus componentes (ARN mensajero viral, proteínas y copias idénticas del genoma).
Los virus deben codificar los procesos necesarios no proporcionados por la célula.
Los componentes virales deben poder autoensamblarse.

Los virus más sencillos consisten en un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) empaquetado en una cubierta protectora y, en algunos casos, rodeados por una membrana (fig. 36.1). Los virus carecen de la capacidad de generar energía o sustratos, no pueden fabricar sus propias proteínas y no pueden replicar su genoma independientemente de la célula huésped. Para utilizar la maquinaria biosintética de la célula, el virus debe adaptarse a las reglas bioquímicas de la célula.

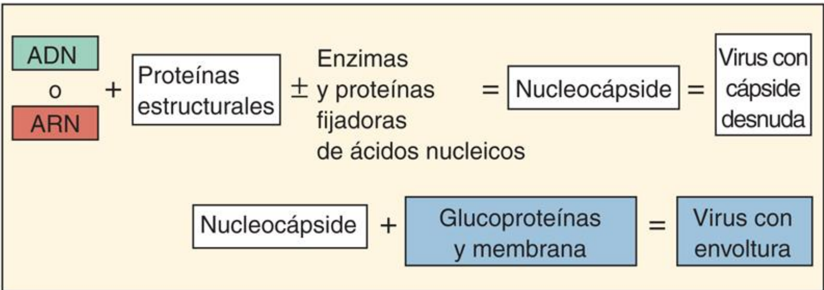


FIG. 36.1 Componentes del virión básico.

La estructura física y la genética de los virus han sido optimizadas mediante procesos de mutación y selección para infectar a los humanos o a otros huéspedes. Para ello, el virus debe ser capaz de transmitirse entre huéspedes, poder atravesar la piel u otras barreras protectoras del huésped, adaptarse a la maquinaria bioquímica de la célula huésped para su replicación y evitar la eliminación debida a la respuesta inmunitaria del huésped.

El conocimiento de las características estructurales **(tamaño y morfología)** y genéticas **(tipo y estructura del ácido nucleico)** de un virus proporciona información acerca de cómo se replica, se extiende y causa enfermedad. Los conceptos expuestos en este capítulo se repiten con mayor detalle en el estudio de los virus específicos en los capítulos posteriores.

Clasificación

Los virus varían desde los pequeños y estructuralmente sencillos parvovirus y picornavirus hasta los grandes y complejos poxvirus y herpesvirus. Sus nombres pueden describir características virales, las enfermedades a las que se asocian o incluso el tejido o la localización geográfica en la que fueron identificados por primera vez. Los nombres como **picornavirus** (*pico,* «pequeño»; *rna,* «ácido ribonucleico») o **togavirus** (*toga,* del griego «túnica», en referencia a la cubierta membranosa que rodea al virus) describen la estructura del virus. El término **retrovirus** (*retro,* «inverso») hace referencia a la síntesis dirigida de ADN a partir de un patrón de ARN; mientras que los *poxvirus* reciben su nombre de la enfermedad que produce uno de sus miembros (*«smallpox»* o viruela). Los **adenovirus** (vegetaciones *adeno*ideas) y los **reovirus** (respiratorio, entérico, huérfano, del inglés orphan) reciben sus nombres de las localizaciones corporales en las que fueron aislados por primera vez. Los reovirus fueron descubiertos antes de ser asociados con una enfermedad específica, de ahí que fueran denominados virus «huérfanos». El virus de Norwalk recibe su nombre de la ciudad de Norwalk, en Ohio; los coxsackievirus de la ciudad de Coxsackie, en Nueva York, y muchos de los togavirus, arenavirus y bunyavirus reciben su nombre de los lugares de África en los que fueron aislados por primera vez.

Los virus pueden agruparse por características, como la enfermedad que producen (p. ej., hepatitis), el tejido diana, el modo de transmisión (p. ej., entérico, respiratorio) o el vector (p. ej., arbovirus; virus transmitidos por artrópodos) (cuadro 36.3). *El método de clasificación más consistente y actual es el que tiene en cuenta las características físicas y bioquímicas, como el tamaño, la morfología (p. ej., la presencia o ausencia de una cubierta membranosa), el tipo de genoma y el método de replicación* (figs. 36.2 y 36.3). Los virus ADN asociados con enfermedades humanas se dividen en siete familias (tablas 36.1 y 36.2). Los virus ARN pueden dividirse en al menos 13 familias (tablas 36.3 y 36.4).

Cuadro 36.3 Métodos de clasificación y nomenclatura de los virus

Estructura: tamaño, morfología y ácido nucleico (p. ej., picornavirus [ARN pequeño], togavirus).
Características bioquímicas: estructura y modo de replicación[a].
Enfermedad: virus de las hepatitis y encefalitis, por ejemplo.
Métodos de transmisión: los arbovirus se propagan mediante insectos, por ejemplo.
Célula huésped (rango de huéspedes): animal (humana, ratón, pájaro), plantas, bacterias.
Tejido u órgano (tropismo): adenovirus y enterovirus, por ejemplo.

[a] Este es el método actual para la clasificación taxonómica de los virus.

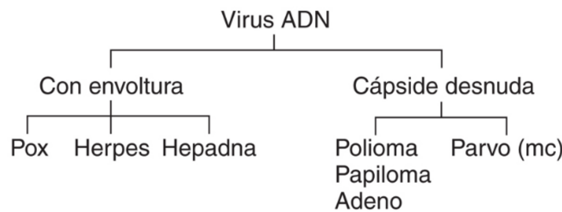


FIG. 36.2 Virus ADN y su morfología. Las familias virales son determinadas por la estructura del genoma y la morfología del virión. *mc*, genoma monocatenario.

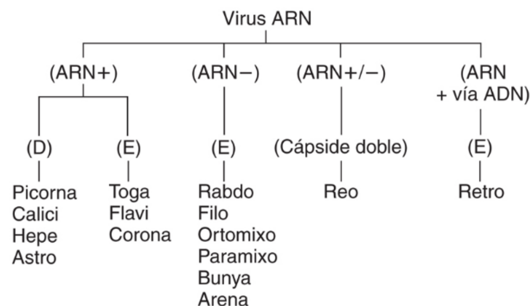


FIG. 36.3 Estructura del genoma y morfología de los virus ARN. Las familias virales vienen determinadas por la estructura del genoma y la morfología del virión. *E*, con envoltura; *D*, con cápside desnuda.

Tabla 36.1

Familias de virus ADN y algunos miembros importantes

Familia[a]	Miembros[b]
POXVIRUS	*Virus de la viruela*, virus de la vacuna, virus de la viruela de los monos, virus de la viruela del canario, molusco contagioso
Herpesvirus	*Virus del herpes simple tipo 1 y 2*, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del herpes humanos 6, 7 y 8
Adenovirus	*Adenovirus*
Papilomavirus	*Virus del papiloma*
Poliomavirus	*Virus JC*, virus BK, SV40
Parvovirus	*Parvovirus B19*, virus asociados con los adenovirus
Hepadnavirus	*Virus de la hepatitis B*

[a] El tamaño de la letra es indicativo del tamaño relativo de los virus.

[b] Los virus en *cursiva* son el virus prototipo de la familia.

Tabla 36.2

Propiedades de los viriones de los virus ADN

	GENOMA[a]		VIRIÓN		
Familia	**Masa molecular × 10^6 Da**	**Naturaleza**	**Forma**	**Tamaño (nm)**	**¿Codifica polimerasa?[b]**
Poxviridae	85-140	bc, lineal	Forma de ladrillo, con envoltura	300 × 240 × 100	+[c,e]
Herpesviridae	100-150	bc, lineal	Deltaicosaedro, con envoltura	Cápside, 100-110 Envoltura, 120-200	+
Adenoviridae	20-25	bc, lineal	Deltaicosaedro con fibras	70-90	+
Hepadnaviridae	1,8	bc, circular[d]	Esférica, con envoltura	42	+[c,f]
Poliomaviridae y Papillomaviridae	3-5	bc, circular	Deltaicosaedro	45-55	—
Parvoviridae	1,5-2,0	mc, lineal	Deltaicosaedro	18-26	—

Hepadnaviridae	1,8	bc, circular[d]	Esférica, con envoltura	42	+[c,f]
Poliomaviridae y Papillomaviridae	3-5	bc, circular	Deltaicosaedro	45-55	—

bc, bicatenario; *mc,* monocatenario.

[a] El genoma es invariablemente una sola molécula.

[b] ADN polimerasa dependiente de ADN (mientras no se especifique lo contrario).

[c] Polimerasa transportada por el virión.

[d] La molécula circular es bicatenaria en la mayoría de su longitud pero puede contener una región monocatenaria.

[e] Los poxvirus también codifican una ARN polimerasa dependiente de ADN.

[f] ARN polimerasa dependiente de ADN (transcriptasa inversa).

Tabla 36.3

Familias de virus ARN y algunos miembros importantes

Familia[a]	**Miembros**[b]
PARAMYXOVIRIDAE	Virus parainfluenza, virus Sendai, *virus del sarampión*, virus de la parotiditis, virus respiratorio sincitial, metaneumovirus
ORTHOMYXOVIRIDAE	*Virus de la gripe*, tipos A, B y C, y thogotovirus
CORONAVIRIDAE	*Coronavirus*, virus del SRAG, virus del SROM
Arenaviridae	*Virus de la fiebre de Lassa*, complejo de virus Tacaribe (virus Junín y Machupo), virus de la coriomeningitis linfocítica
Rhabdoviridae	*Virus de la rabia*, virus de la estomatitis vesicular
Filoviridae	*Virus del Ébola*, virus de Marburg
Bunyaviridae	*Virus de la encefalitis de California*, virus de La Crosse, virus de la fiebre de la mosca de la arena, virus de la fiebre hemorrágica, hantavirus
Retroviridae	Virus de la leucemia de células T humanas tipos I y II, *VIH*, oncovirus animales
Reoviridae	*Rotavirus*, virus de la fiebre por garrapatas de Colorado
Togaviridae	Virus de la rubéola; *virus de la encefalitis equina occidental, oriental y venezolana;* virus del río Ross; virus Sindbis; virus del bosque Semliki, virus Chikungunya
Flaviviridae	*Virus de la fiebre amarilla*, virus del dengue, virus de la encefalitis de San Luis, virus del Nilo Occidental, virus de la hepatitis C
Caliciviridae	*Virus de Norwalk*, calicivirus
Picornaviridae	Rinovirus, *poliovirus*, echovirus, parechovirus, virus Coxsackie, virus de la hepatitis A
Hepeviridae	Virus de la hepatitis E
Astroviridae	Astrovirus
Delta	Agente delta

SRAG, síndrome respiratorio agudo grave; *SROM,* síndrome respiratorio de Oriente Medio; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

[a] El tamaño de la letra es indicativo del tamaño relativo del virus.

[b] Los virus en *cursiva* son el virus prototipo de la familia.

Tabla 36.4

Propiedades de los viriones de los virus ARN humanos

	GENOMA*		VIRIÓN			
Familia	**Masa molecular × 10^6 Da**	**Naturaleza**	**Forma**[a]	**Tamaño (nm)**	**Polimerasa en el virión**	**Envoltura**[a]
Paramyxoviridae	5-7	mc, −	Esférica	150-300	+	+
Ortomyxoviridae	5-7	mc, −, seg	Esférica	80-120	+	+
Coronaviridae	6-7	mc, +	Esférica	80-130	−	+[b]
Arenaviridae	3-5	mc, −, seg	Esférica	50-300	+	+[b]
Rhabdoviridae	4-7	mc, −	Forma de bala	180 × 75	+	+
Filoviridae	4-7	mc, −	Filamentosa	800 × 80	+	+
Bunyaviridae	4-7	mc, −	Esférica	90-100	+	+[b]
Retroviridae	2 × (2-3)[c]	mc, +	Esférica	80-110	+[d]	+
Reoviridae	11-15	bc, seg	Icosaédrica	60-80	+	−
Picornaviridae[e]	2,5	mc, +	Icosaédrica	25-30	−	−
Togaviridae	4-5	mc, +	Icosaédrica	60-70	−	+
Flaviviridae	4-7	mc, +	Esférica	40-50	−	+
Caliciviridae[f]	2,6	mc, +	Icosaédrica	35-40	−	−

bc, bicatenario; *mc,* monocatenario; *seg,* segmentado; + *o* −, polaridad del ácido nucleico monocatenario.

[a] Algunos virus con envoltura son muy pleomórficos (a veces filamentosos).

[b] Ausencia de proteína de matriz.

[c] El genoma posee dos moléculas de ARN monocatenario idénticas.

[d] Transcriptasa inversa.

[e] Los miembros de la familia Hepeviridae (virus de la hepatitis E) son similares a picornavirus.

[f] Los miembros de la familia Astroviridae son similares a calicivirus.

Estructura de los viriones

Las unidades de medida del tamaño de los viriones son los nanómetros (nm). El tamaño de los virus clínicamente importantes varía de 18 nm (parvovirus) a 300 nm (poxvirus). Los últimos son casi visibles con un microscopio óptico y poseen un tamaño de aproximadamente un cuarto del de una bacteria estafilocócica. *Los viriones de mayor tamaño pueden contener un genoma mayor que puede codificar más proteínas, y por lo general son más complejos.*

El **virión** (la partícula vírica) consiste en un **genoma** de ácido nucleico empaquetado en una cubierta proteica **(cápside)** o una membrana **(envoltura)** (fig. 36.4). El virión también puede contener ciertas enzimas esenciales o accesorias u otras proteínas para facilitar la replicación inicial en la célula. Las proteínas de la cápside o las proteínas de unión a los ácidos nucleicos pueden asociarse con el genoma para formar la **nucleocápside,** que puede ser la misma del virión o estar rodeada por una cubierta.

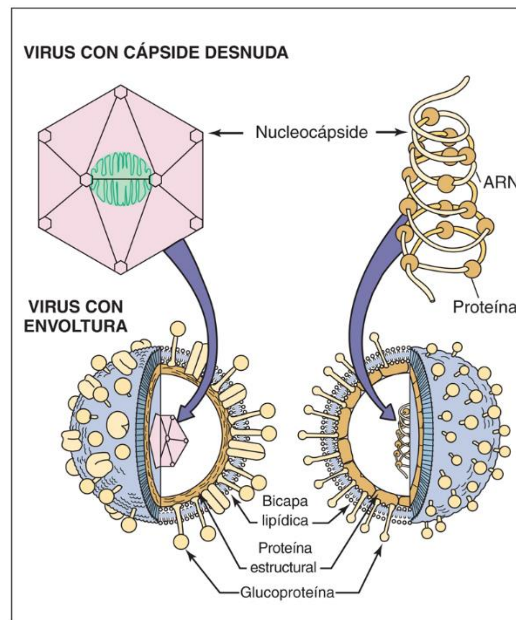


FIG. 36.4 Estructuras de un virus con cápside icosaédrica desnuda *(arriba izquierda)* y de virus con envoltura *(abajo)*, con nucleocápside icosaédrica *(izquierda)* o ribonucleocápside helicoidal *(derecha)*. Las nucleocápsides helicoidales de los virus humanos siempre poseen cubierta.

El genoma del virus consiste en ADN o ARN. El ADN puede ser monocatenario o bicatenario, lineal o circular. El ARN puede ser de sentido positivo (+) (como el ARN mensajero [ARNm]), de sentido negativo (−) (similar a un negativo fotográfico), de doble cadena (+/ −) o de doble polaridad *(ambisense)* (contiene regiones de ARN + y − unidas por los extremos terminales). El genoma ARN también puede encontrarse segmentado en trozos, de modo que cada trozo codifica uno o más genes. Al igual que existen muchos tipos diferentes de sistemas de memoria en los ordenadores, todas estas formas de ácidos nucleicos pueden mantener y transmitir la información genética del virus. De modo parecido, cuanto mayor sea el genoma, mayor información (genes) puede contener y mayor será la cápside o la estructura de cubierta necesaria para contener el genoma.

La capa externa del virión es la **cápside** o **envoltura.** Estas estructuras son las encargadas del transporte, la protección y el empaquetado durante la transmisión del virus de un huésped a otro y para la extensión dentro del huésped a la célula diana. Las estructuras de la superficie de la cápside y la envoltura median en la interacción entre el virus y la célula diana por medio de una estructura o **proteína de adherencia vírica (PAV).** *La eliminación o la alteración de la envoltura externa inactiva el virus. Los anticuerpos generados contra la PAV evitan la infección vírica.* La influencia de la estructura del virión sobre las propiedades virales se resume en los cuadros 36.4 y 36.5.

Cuadro 36.4 Estructura del virión: cápside desnuda

Componente

Proteína

Propiedades[a]

En el entorno es estable frente a los siguientes factores:

- Temperatura
- Ácido
- Proteasas
- Detergentes
- Desecación
- Es liberado de la célula mediante lisis

Consecuencias[a]

- Puede propagarse con facilidad (en fómites, de mano a mano, por el polvo, en gotitas pequeñas).
- Puede desecarse y conservar el carácter infeccioso.
- Puede sobrevivir en las condiciones adversas del intestino.
- Puede resistir a los detergentes y a tratamientos inadecuados de aguas residuales.
- Los anticuerpos pueden ser suficientes para la inmunoprotección.

---

[a] Existen excepciones.

Cuadro 36.5 Estructura del virión: envoltura

Componentes

- Membrana
- Lípidos
- Proteínas
- Glucoproteínas

Propiedades[a]

- En el entorno es sensible (se degrada) a los siguientes factores:
  - Ácido
  - Detergentes
  - Desecación
  - Calor
- Modifica la membrana celular durante la replicación.
- Es liberado mediante gemación y lisis celular.

Consecuencias[a]

- Debe permanecer húmedo.
- No puede sobrevivir en el aparato gastrointestinal.
- Se propaga en gotitas grandes, secreciones, trasplantes de órganos y transfusiones de sangre.
- No necesita destruir la célula para propagarse.
- Para la protección y el control pueden ser necesarios anticuerpos y una respuesta inmunitaria mediada por células.
- La inmunopatogenia se debe a reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad.

---

[a] Existen excepciones.

La **cápside** es una estructura rígida capaz de soportar condiciones ambientales adversas. Al igual que un balón de fútbol, los virus con cápsides desnudas también poseen una cubierta resistente por lo general a la desecación, los ácidos y los detergentes, incluidos el ácido y la bilis del tracto entérico. Muchos de estos virus se transmiten mediante la ruta fecal-oral, y la transmisión puede realizarse incluso mediante las aguas residuales.

La **envoltura** es una membrana compuesta de lípidos, proteínas y glucoproteínas. La estructura membranosa de la envoltura solo puede mantenerse en soluciones acuosas. Se altera fácilmente mediante la desecación, las condiciones acídicas, los detergentes y los disolventes, como el éter, lo que da lugar a la inactivación del virus. *Como resultado, los virus con envoltura deben permanecer húmedos y por lo general se transmiten por medio de fluidos, gotículas respiratorias, sangre y tejido.* La mayoría no pueden sobrevivir en las condiciones desfavorables del tracto gastrointestinal.

Virus con cápside

La cápside viral se forma a partir de proteínas individuales que se asocian en unidades progresivamente más grandes. Todos los componentes de la cápside presentan características químicas que les permiten unirse y formar una unidad mayor. Las proteínas estructurales individuales se asocian en **subunidades,** que se asocian en **protómeros, capsómeros** (distinguibles mediante microscopia electrónica) y, por último, en una **procápside** o **cápside** reconocible (fig. 36.5). La procápside sigue procesándose hasta que termina por formarse la cápside transmisible. En algunos virus, la cápside se forma alrededor del genoma; en otros, la cápside se forma como una envoltura vacía (procápside) que será llenada por el genoma.

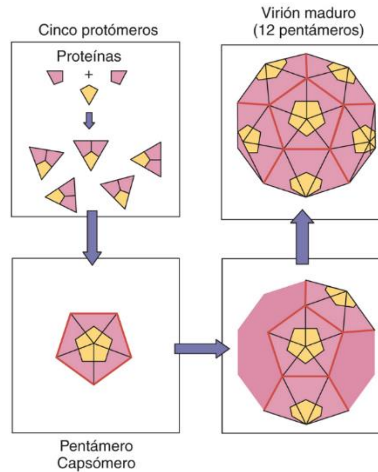


FIG. 36.5 Ensamblaje de la cápside icosaédrica de un picornavirus. Las proteínas individuales se asocian en subunidades, que se asocian para formar protómeros, capsómeros y una procápside vacía. La inclusión del genoma ARN (+) desencadena su conversión en la forma final de la cápside.

Las estructuras virales más sencillas que pueden formarse por pasos son simétricas e incluyen estructuras **helicoidales** e **icosaédricas.** Las estructuras helicoidales poseen forma de bastones, mientras que el icosaedro es una aproximación de una esfera formada a partir de subunidades simétricas (fig. 36.6). Las cápsides asimétricas poseen formas complejas y se asocian con ciertos virus bacterianos (fagos).

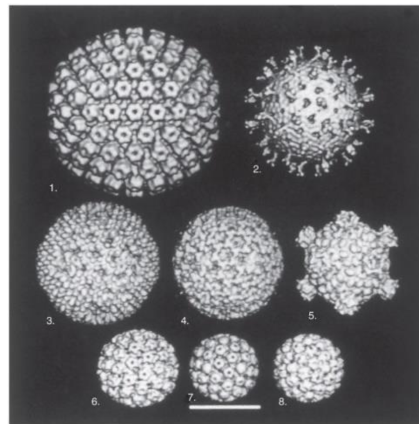


FIG. 36.6 Microscopia crioelectrónica y reconstrucciones de imágenes tridimensionales generadas por ordenador de varias cápsides icosaédricas. Estas imágenes muestran la simetría de las cápsides y los capsómeros individuales. Durante el ensamblaje, el genoma puede ocupar la cápside a través de orificios en los capsómeros de los herpesvirus, los poliomavirus y los papilomavirus. *1,* nucleocápside del virus del herpes equino; *2,* rotavirus de los simios; *3,* virión del reovirus tipo 1 (Lang); *4,* partícula subviral intermedia (reovirus); *5,* partícula del núcleo (cápside interna) (reovirus); *6,* papilomavirus humano tipo 19; *7,* poliomavirus del ratón; *8,* virus del mosaico de la coliflor. Barra = 50 nm. (Por cortesía del Dr. Tim Baker, Purdue University, West Lafayette, Indiana.)

Las nucleocápsides helicoidales se observan en la cubierta de la mayoría de los virus ARN de cadena negativa (v. fig. 48.1). Las proteínas de la nucleocápside unidas al genoma se introducen en la célula infectada, y son las enzimas necesarias para la transcripción de la replicación. Los **icosaedros** simples son utilizados por los virus pequeños, como los picornavirus y los parvovirus. El icosaedro se compone de 12 capsómeros, cada uno de los cuales posee una quíntuple simetría (**pentámero** o **pentona**). En los picornavirus, cada pentámero se compone de cinco protómeros, cada uno de los cuales se compone de tres subunidades de cuatro proteínas separadas (v. fig. 36.5). La cristalografía por rayos X y el análisis de imagen de la microscopia crioelectrónica han definido la estructura de la cápside de los picornavirus hasta el nivel molecular. Estos estudios han puesto de manifiesto una hendidura similar a un cañón, que es un «sitio de unión» para fijarse al receptor de la superficie de la célula diana (v. fig. 46.2).

Los viriones con cápsides de mayor tamaño se forman insertando capsómeros distintos estructuralmente en los vértices entre las pentonas. Estos capsómeros poseen seis vecinos **(hexonas).** Esta estructura supera al icosaedro y se denomina **deltaicosaedro,** y su tamaño se determina por el número de hexonas insertadas a lo largo de sus bordes y en el interior de las superficies entre las pentonas. *Los balones de fútbol antiguos eran deltaicosaedros.* Por ejemplo, la nucleocápside de los herpesvirus posee 12 pentonas y 150 hexonas. La nucleocápside de los herpesvirus también está rodeada por una cubierta. La cápside del adenovirus está compuesta por 252 capsómeros con 12 pentonas y 240 hexonas. Cada pentona del adenovirus posee anclada una fibra larga que sirve como PAV para unirse a las células diana, y también contiene el antígeno específico de tipo (v. fig. 42.1). Los reovirus poseen una cápside doble icosaédrica con proteínas en forma de fibra que se extienden parcialmente a partir de cada vértice. La cápside externa protege al virus y favorece su captación en el tracto gastrointestinal y en las células diana, mientras que la cápside interna contiene enzimas para la síntesis del ARN (v. figs. 36.6 y 51.2).

Virus con envoltura

La cubierta del virión está compuesta por lípidos, proteínas y glucoproteínas (v. fig. 36.4 y cuadro 36.5). La envoltura posee una estructura membranosa similar a las membranas celulares. Las proteínas celulares raramente se encuentran en la cubierta viral, incluso aunque dicha cubierta se obtenga de membranas celulares. La mayoría de los virus con envoltura son redondos o pleomórficos. Dos excepciones son los poxvirus, que poseen una estructura interna compleja y una estructura externa en forma de ladrillo, y el rabdovirus, que tiene forma de bala.

La mayoría de las glucoproteínas virales poseen carbohidratos unidos a asparagina (mediante enlaces *N*), se extienden a través de la cubierta y se alejan de la superficie del virión. En muchos virus pueden observarse en forma de espinas o púas (fig. 36.7). Algunas glucoproteínas actúan como **PAV,** y son capaces de unirse a estructuras de las células diana. Las PAV que también se unen a los eritrocitos se denominan **hemaglutininas (HA).** Algunas glucoproteínas ejercen otras funciones, como la neuraminidasa (NA) de los ortomixovirus (virus de la gripe) y los receptores Fc y C3b asociados con las glucoproteínas del virus del herpes simple (VHS) o las glucoproteínas de fusión de los paramixovirus. Las glucoproteínas, especialmente la PAV, son también antígenos principales que inducen la aparición de una reacción inmunitaria protectora.

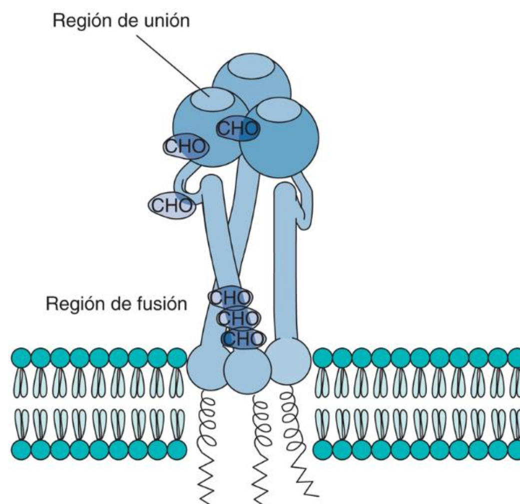


FIG. 36.7 Diagrama del trímero de la glucoproteína hemaglutinina del virus de la gripe A, una proteína en espina representativa. La región de unión al receptor celular se expone en la superficie de la proteína en espina. En condiciones de acidez leve, la hemaglutinina se pliega para acercar la envoltura del virión y la membrana celular y expone una secuencia hidrófoba para favorecer la fusión. *CHO,* sitios de unión de los *N*-hidratos de carbono. (Modificada de Schlesinger, M.J., Schlesinger, S., 1987. Domains of virus glycoproteins. *Adv Virus Res* 33:1-44.)

La cubierta de los togavirus rodea una nucleocápside icosaédrica que contiene un genoma de ARN de cadena positiva. La cubierta contiene espinas que consisten en dos o tres subunidades de glucoproteínas unidas a la cápside icosaédrica del virión. De este modo, la cubierta se adhiere con firmeza y se conforma (mediante contracción y envoltura) en una estructura icosaédrica identificable mediante microscopia crioelectrónica.

Todos los virus ARN de cadena negativa poseen envoltura. Los componentes de la ARN polimerasa dependiente del ARN viral se asocian con el genoma ARN (−) de los ortomixovirus, paramixovirus y rabdovirus para formar nucleocápsides helicoidales. Estas enzimas son necesarias para iniciar la replicación vírica y su asociación con el genoma asegura su entrada en la célula. Las **proteínas de matriz** que tapizan el interior de la cápsula facilitan la unión de la ribonucleocápside en el virión. El virus de la gripe A (ortomixovirus) es un ejemplo de un virus ARN (−) con un genoma segmentado. Su cubierta está tapizada con proteínas de matriz y posee dos glucoproteínas: la HA, que es la PAV, y una NA (v. fig. 49.1). Los bunyavirus no poseen proteínas de matriz.

La envoltura de los herpesvirus es una estructura con forma de bolsa que rodea la nucleocápside deltaicosaédrica (v. fig. 43.1). Dependiendo del tipo específico de los herpesvirus, la cubierta puede contener hasta 11 glucoproteínas. El espacio intersticial entre la nucleocápside y la envoltura se denomina **tegumento,** y contiene enzimas, otras proteínas e incluso ARN, que facilitan la infección vírica.

Los poxvirus son virus con envolturas grandes, complejos, con forma de ladrillo (v. fig. 44.1). La envoltura rodea una estructura nucleoide con forma de pesa que contiene ADN, cuerpos laterales, fibrillas y abundantes enzimas y proteínas, como las enzimas y los factores transcripcionales necesarios para la síntesis del ARNm.

Replicación viral

Los principales pasos de la replicación viral son los mismos para todos los virus (fig. 36.8; cuadro 36.6). La célula actúa como una fábrica, proporcionando los sustratos, la energía y la maquinaria necesaria para la síntesis de las proteínas víricas y la replicación del genoma. Los procesos no proporcionados por la célula deben ser codificados en el genoma del virus. La forma en la que cada virus realiza estos pasos y supera las limitaciones bioquímicas de la célula es diferente para las distintas estructuras del genoma y del virión (según posea una cápside con envoltura o una cápside desnuda). Esto se ilustra en las figuras posteriores de este capítulo y en los capítulos posteriores (v. más adelante).

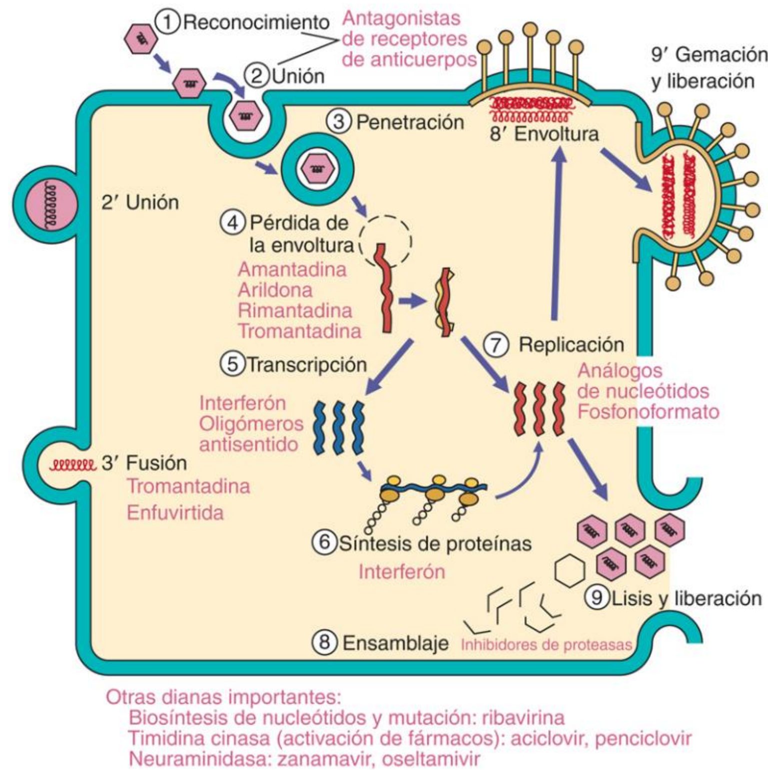


FIG. 36.8 Esquema general de la replicación viral. Los virus con envoltura también pueden penetrar por los pasos 2′ y 3′ y el ensamblaje y salida de la célula tiene lugar mediante los pasos 8′ y 9′. Algunos de los fármacos antivirales que actúan en pasos sensibles de la replicación viral están escritos en magenta.

Cuadro 36.6 Pasos de la replicación viral

1. Reconocimiento de la célula diana
2. Unión
3. Penetración
4. Pérdida de la envoltura
5. Síntesis macromolecular
   a. Síntesis temprana de ARNm y proteínas no estructurales: genes para enzimas y proteínas fijadoras de ácidos nucleicos
   b. Replicación del genoma
   c. Síntesis tardía de ARNm y proteínas estructurales
   d. Modificación de proteínas tras la traducción
6. Ensamblaje de los virus
7. Gemación de virus con envoltura
8. Liberación de virus

ARNm, ARN mensajero.

Una sola secuencia del ciclo de replicación viral puede separarse en varias fases. Durante la **fase temprana** de la infección, el virus debe reconocer una célula diana apropiada, unirse a ella, penetrar la membrana plasmática, introducirse en la célula, liberar su genoma en el citoplasma y, en caso necesario, transportar el genoma hasta el núcleo. La **fase tardía** comienza con el inicio de la replicación del genoma y la síntesis macromolecular vírica y tiene lugar mediante el ensamblaje y la liberación de los virus. La liberación del genoma de la cápside o la envoltura durante la fase temprana anula la capacidad infectiva y altera la estructura identificable, iniciando el período de eclipse. El **período de eclipse,** como un eclipse solar, finaliza con la aparición de nuevos viriones tras el ensamblaje viral. El **período de latencia** (no confundir con la infección latente), durante el que no se detectan virus infecciosos extracelulares, incluye el período de eclipse y finaliza con la liberación de nuevos virus (fig. 36.9). Cada célula infectada puede producir hasta 100.000 partículas; sin embargo, tan solo el 1-10% de estas partículas pueden ser infecciosas. Las partículas no infecciosas **(partículas defectivas)** se deben a mutaciones y errores en la producción y el ensamblaje del virión. La tasa de virus infecciosos por célula, o **tamaño de multiplicación,** y el tiempo necesario para un solo ciclo de reproducción vírica vienen determinados por las propiedades del virus y de la célula diana. Aunque puede parecer derrochador producir tantas partículas defectivas, el virus emplea este mecanismo para generar mutantes que pueden presentar una ventaja selectiva, y un 1% de 100.000 virus sigue siendo una carga viral importante.

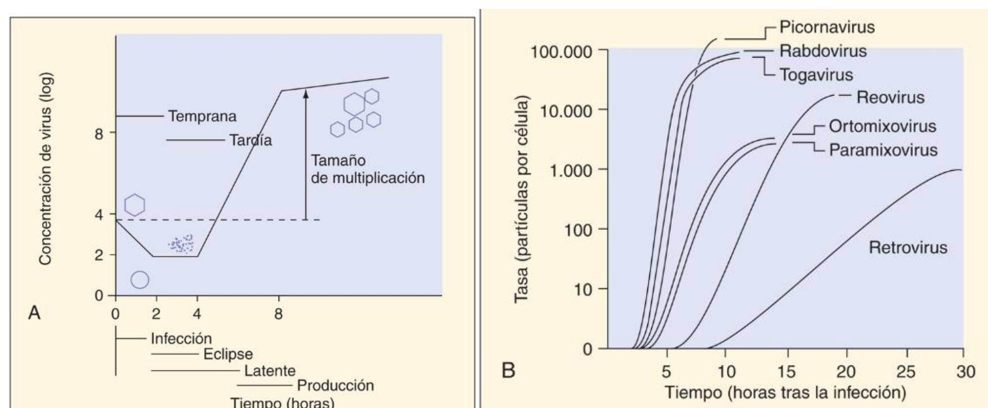


FIG. 36.9 (A) Curva de crecimiento de ciclo único de un virus que es liberado mediante lisis celular. Las diferentes etapas se definen por la ausencia de componentes virales visibles (período de eclipse), virus infecciosos en el medio (período latente) o presencia de síntesis macromolecular (fases temprana/tardía). (B) Curva de crecimiento y tamaño de multiplicación (tasa) de virus representativos. (A, Modificada de Davis, B.D., Dulbecco, R., Eisen, H.N., et al., 1990. *Microbiology,* fourth ed. Lippincott, Philadelphia, PA. B, Modificada de White, D.O., Fenner, F., 1986. *Medical Virology,* third ed. Academic, New York, NY.)

Reconocimiento y adhesión a la célula diana

La unión de las **PAV** o de las estructuras de la superficie de la cápside del virión (tabla 36.5) a los **receptores celulares** (tabla 36.6) determina inicialmente qué células pueden ser infectadas por el virus. *Los receptores celulares del virus pueden ser proteínas o carbohidratos de glucoproteínas o glucolípidos.* Los virus que se unen a receptores expresados en tipos celulares específicos pueden verse limitados a ciertas especies **(rango de huéspedes)** (p. ej., ser humano, ratones) o a ciertos tipos celulares específicos. La célula diana susceptible define el **tropismo tisular** (p. ej., neurótropo, linfótropo). El virus de Epstein-Barr (VEB), un herpesvirus, posee un tropismo y un rango de huéspedes muy limitados, porque se une al receptor C3d (CR2) expresado en las células B humanas. El parvovirus B19 se une al globósido (antígeno P del grupo sanguíneo) expresado en las células precursoras eritroides.

Tabla 36.5

Ejemplos de proteínas de unión virales

Familia viral	Virus	Proteína de unión viral
Picornavirus	Rinovirus	Complejo VP1-VP2-VP3
Adenovirus	Adenovirus	Proteína de fibra
Reovirus	Reovirus Rotavirus	σ-1 VP7
Togavirus	Virus del bosque Semliki	Complejo gp E1-E2-E3
Rabdovirus	Virus de la rabia	Proteína gp G
Ortomixovirus	Virus de la gripe A	gp HA
Paramixovirus	Virus del sarampión	gp H
Herpesvirus	Virus de Epstein-Barr	gp350 y gp220
Retrovirus	Virus de la leucemia murina Virus de la inmunodeficiencia humana	gp70 gp120

gp, glucoproteína; *H* o *HA,* hemaglutinina.

Tabla 36.6

Ejemplos de receptores virales

Virus	Célula diana	Receptor[a]
Virus de Epstein- Barr	Célula B	Receptor del complemento C3d (CR2, CD21)
VIH	Células T cooperadoras	Molécula CD4 y correceptor de quimiocina
Rinovirus	Células epiteliales	ICAM-1 (superfamilia proteica de las inmunoglobulinas)
Poliovirus	Células epiteliales	Superfamilia proteica de las inmunoglobulinas
Virus del herpes simple	Numerosas células	Mediador de entrada de los herpesvirus (HveA), nectina 1
Virus de la rabia	Neurona	Receptor de acetilcolina, NCAM
Virus de la gripe A	Células epiteliales	Ácido siálico
Parvovirus B19	Precursores eritroides	Antígeno P eritrocitario (globósido)

CD, grupo de diferenciación; *ICAM-1,* molécula de adhesión intercelular; *NCAM,* molécula de adhesión de células neurales.

[a] También pueden existir otros receptores para estos virus.

La estructura de adhesión viral de la cápside de un virus puede ser parte de la cápside o una proteína que se extienda a partir de la cápside. Un cañón en la superficie de los picornavirus, como el rinovirus 14, sirve de «ojo de la cerradura» para la introducción de una parte de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) de la superficie celular (v. fig. 46.2). Las fibras de los adenovirus y las proteínas σ-1 de los reovirus localizadas en los vértices de la cápside interaccionan con receptores expresados en las células diana específicas.

Las PAV de los virus con envoltura son glucoproteínas específicas. La HA del virus de la gripe A se une a carbohidratos específicos con ácido siálico expresados en numerosas células (aunque no en todas) de diferentes especies. De modo similar, los α-togavirus y los flavivirus son capaces de unirse a receptores expresados en las células de numerosas especies animales, como artrópodos, reptiles, anfibios, pájaros y mamíferos. De este modo pueden infectar animales, mosquitos y otros insectos, así como transmitirse con su ayuda.

Penetración

Las interacciones entre múltiples PAV y los receptores celulares inician la internalización del virus dentro de la célula. El mecanismo de internalización depende de la estructura del virión y del tipo celular. La mayoría de los virus sin envoltura penetran en la célula por endocitosis mediada por receptores o mediante viropexia. La **endocitosis** es un proceso normal utilizado por la célula para la captación de moléculas que se unen a receptores, como hormonas, lipoproteínas de baja densidad y transferrina. Los picornavirus, los papilomavirus y los poliomavirus pueden penetrar en la célula mediante **viropexia.** Las estructuras hidrófobas de las proteínas de la cápside pueden ser expuestas tras la unión del virus a las células y estas estructuras ayudan a los virus o al genoma viral a introducirse a través de la membrana (penetración directa).

Los virus con envoltura fusionan sus membranas con las membranas celulares para introducir la nucleocápside o el genoma directamente en el citoplasma. El pH óptimo para la fusión determina que la penetración se produzca en la superficie celular con pH neutro o si el virus debe ser internalizado mediante endocitosis, y la fusión tiene lugar en un endosoma con pH ácido. La actividad de fusión puede ser proporcionada por las PAV u otras proteínas. La HA del virus de la gripe A (v. fig. 36.7) se une a los receptores de ácido siálico de la célula diana. En el medio levemente ácido del endosoma, la HA sufre un cambio conformacional importante, de modo que expone porciones hidrófobas capaces de favorecer la fusión de la membrana. Los paramixovirus poseen una proteína de fusión que es activa a pH neutro para favorecer la fusión entre el virus y la célula. Los paramixovirus también pueden promover la fusión entre células para formar células gigantes multinucleadas **(sincitios).** Algunos herpesvirus y retrovirus se fusionan con células a pH neutro e inducen sincitios tras la replicación.

Pérdida de la envoltura

Una vez internalizados, la nucleocápside debe llegar al lugar de replicación en el interior celular y se ha de eliminar la cápside o la envoltura. El genoma de los virus ADN, excepto en el caso de los poxvirus, debe alcanzar el núcleo, mientras que la mayoría de los virus ARN permanecen en el citoplasma. El proceso de pérdida de la envoltura ha de iniciarse tras la adhesión al receptor o debe ser promovido por el entorno ácido o por proteasas localizadas en endosomas o lisosomas. Las cápsides de los picornavirus se debilitan por acción de la proteína VP4 de la cápside, que favorece el proceso de pérdida de la envoltura. La VP4 es liberada tras la introducción del receptor en el cañón de adhesión de la cápside (el «ojo de la cerradura»). Los virus con envoltura son liberados al fusionarse con las membranas celulares. La fusión de la cubierta de los herpesvirus con la membrana plasmática libera su nucleocápside, que se une a la membrana nuclear para transportar su genoma ADN directamente al sitio de replicación. La liberación de la nucleocápside del virus de la gripe de su matriz y su envoltura es facilitada por el paso de protones desde el interior del endosoma a través del poro iónico formado por la proteína de membrana M2 del virus de la gripe para acidificar el virión.

Los reovirus y los poxvirus son liberados parcialmente al introducirse en la célula. La cápside externa de los reovirus se elimina, pero el genoma permanece en una cápside interna, que contiene las polimerasas necesarias para la síntesis del ARN. La pérdida inicial de la envoltura de los poxvirus expone una partícula viral en el citoplasma, lo que permite la síntesis de ARNm por las enzimas contenidas en el virión. A continuación puede sintetizarse una enzima que ayude a la pérdida de la envoltura para liberar en el citoplasma el núcleo que contiene ADN.

Síntesis macromolecular

Una vez en el interior celular, el genoma debe dirigir la síntesis de ARNm y proteínas virales y generar copias idénticas de él mismo. El genoma carece de valor a no ser que pueda ser transcrito en ARNm funcional capaz de unirse a los ribosomas y ser traducido en proteínas. Los métodos por los que cada virus acomete estos pasos dependen de la estructura del genoma (fig. 36.10) y del sitio de replicación.

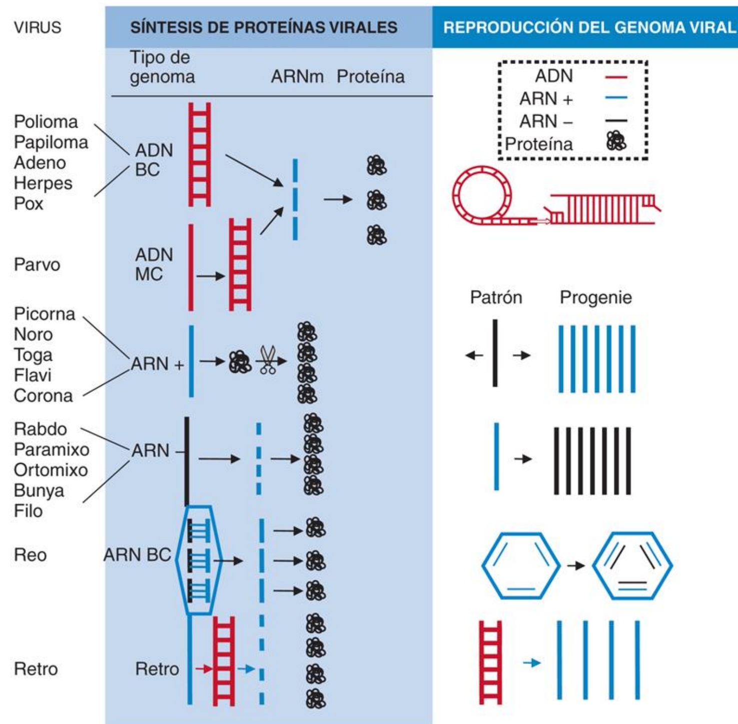


FIG. 36.10 Pasos de la síntesis macromolecular viral: la estructura del genoma determina el mecanismo de la síntesis de proteínas y ARNm viral y también la replicación del genoma. *1,* El ADN bicatenario *(ADN BC)* utiliza la maquinaria del huésped en el núcleo (excepto los poxvirus) para sintetizar ARNm, que es traducido por los ribosomas de la célula huésped en proteínas. La replicación del ADN viral tiene lugar por medios semiconservadores, mediante un círculo ondulante, de modo lineal o por otros métodos. *2,* El ADN monocatenario *(ADN MC)* es convertido en ADN BC y se replica como el ADN BC. *3,* El ARN (+) se parece a un ARNm que se une a los ribosomas para sintetizar una poliproteína que es degradada en proteínas individuales. Una de las proteínas virales es una ARN polimerasa que sintetiza un patrón de ARN (−) y posteriormente más genoma ARN (+) y ARNm para la progenie. *4,* El ARN (−) se transcribe en ARNm y en un patrón de ARN (+) de longitud completa por la ARN polimerasa presente en el virión. El patrón de ARN (+) se utiliza para sintetizar genoma ARN (−) en la progenie. *5,* El ARN BC actúa como ARN (−). Las cadenas (−) se transcriben en ARNm por medio de la ARN polimerasa en la cápside. El nuevo ARN (+) es encapsidado y en la cápside interna se sintetiza ARN (−). *6,* Los retrovirus poseen ARN (+) que es transformado en ADN complementario (ADNc) mediante la transcriptasa inversa presente en el virión. El ADNc se integra en el cromosoma del huésped y el huésped sintetiza ARNm, proteínas y copias del genoma ARN de longitud completa.

El genoma desnudo de los virus ADN (excepto los poxvirus) y de los virus ARN de sentido positivo (excepto los retrovirus) en ocasiones se denominan **ácidos nucleicos infecciosos** porque son suficientes para iniciar la replicación al ser inyectados en la célula. Estos genomas pueden interaccionar directamente con la maquinaria del huésped para promover la síntesis de ARNm o proteínas.

La mayor parte de los virus ADN utilizan la maquinaria celular para la transcripción y el procesamiento del ARNm en el núcleo, incluyendo la ARN polimerasa II dependiente de ADN de la célula y otras enzimas para sintetizar ARNm. *(Los nombres de las polimerasas describen su función: en primer lugar el producto y en segundo lugar el modelo [p. ej., la polimerasa que sintetiza ARNm en la célula es una ARN polimerasa dependiente de ADN y la enzima que copia ADN es una ADN polimerasa dependiente de ADN]).* Además, el ARNm viral adquiere una cola 3′ poliadenilada (poli-A) y una caperuza 5′ metilada (para unirse al ribosoma) que son procesados para eliminar intrones antes de ser exportados al citoplasma como ARNm de la célula. Los virus que se replican en el citoplasma deben aportar estas funciones o una alternativa. Aunque los poxvirus son virus ADN, se replican en el citoplasma y por tanto deben codificar enzimas para todas estas funciones. La mayoría de los virus ARN se replican y producen ARNm en el citoplasma, excepto los ortomixovirus y los retrovirus. Los virus ARN deben codificar las enzimas necesarias para la transcripción y la replicación, porque la célula carece de medios para replicar el ARN. Los ARNm de los virus ARN pueden adquirir o no una caperuza 5′ o una cola poli-A.

En general, el ARNm de las proteínas no estructurales es el primero en transcribirse (fig. 36.11). Los **productos genéticos tempranos** (proteínas no estructurales) a menudo son enzimas y proteínas que se unen al ADN, incluidas las polimerasas codificadas por el virus. Estas proteínas son catalíticas, y solo se precisan unas pocas. La replicación del genoma generalmente inicia la transición a la transcripción de productos genéticos tardíos. Los **genes virales tardíos** codifican proteínas estructurales y de otro tipo. Para empaquetar el virus se necesitan muchas copias de estas proteínas, pero por lo general no son necesarias antes de replicar el genoma. Los genomas replicados también proporcionan nuevos modelos para amplificar la síntesis genética tardía de ARNm. Diversos virus ADN y ARN controlan el tiempo y la cantidad de síntesis de proteínas y de genes virales en varias formas.

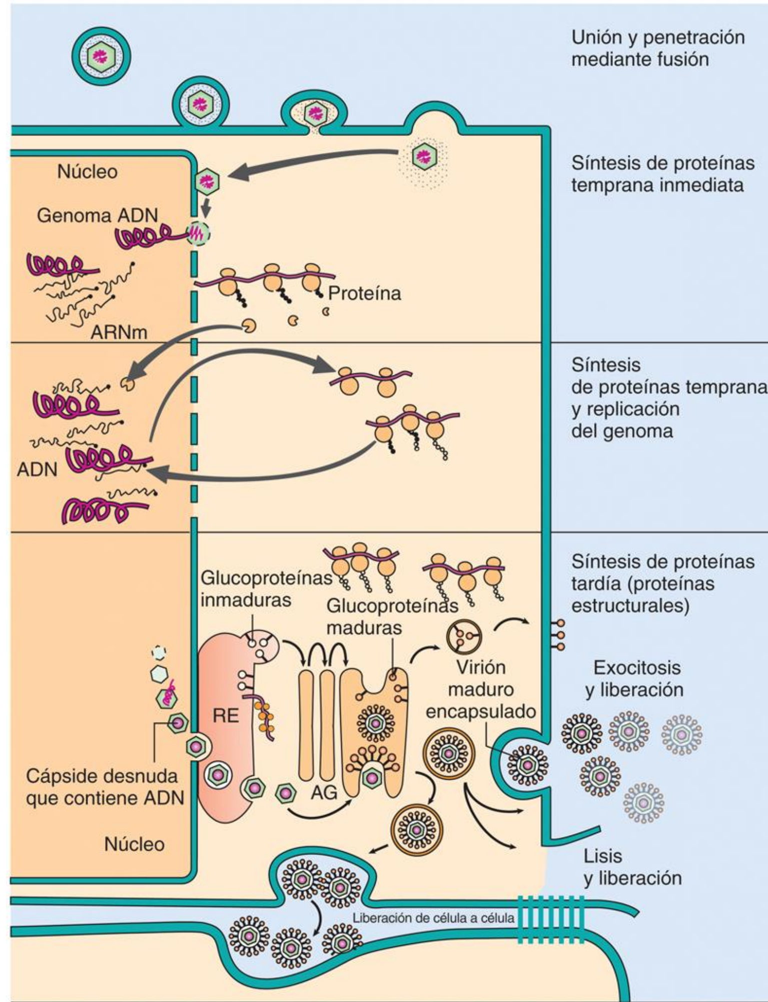


FIG. 36.11 Replicación del virus del herpes simple, un virus ADN complejo encapsulado. El virus se une a receptores específicos y se fusiona con la membrana plasmática. A continuación, la nucleocápside libera el genoma de ADN en el núcleo. La transcripción y la traducción tienen lugar en tres fases: temprana inmediata, temprana y tardía. Las proteínas tempranas inmediatas favorecen el control celular; las proteínas tempranas consisten en enzimas, como la ADN polimerasa dependiente de ADN; y las proteínas tardías son proteínas estructurales y de otro tipo, como la cápside viral y las glucoproteínas. El genoma se replica antes de la transcripción de los genes tardíos. Las proteínas de la cápside emigran al núcleo, se ensamblan en cápsides deltaicosaédricas y son ocupadas por el genoma ADN. Las cápsides con el genoma geman al citoplasma a través de la membrana nuclear y del retículo endoplasmático *(RE),* adquieren proteínas de tegumento y a continuación adquieren su envoltura cuando geman a través de las membranas virales modificadas por glucoproteínas de la red de Golgi. El virus es liberado mediante exocitosis o lisis celular, o a través de puentes intercelulares (no se muestra). *AG,* aparato de Golgi.

Virus ADN

La transcripción del genoma de los virus ADN (excepto los poxvirus) tiene lugar en el núcleo, empleando las polimerasas de la célula huésped y otras enzimas para la síntesis de ARNm viral (fig. 36.11; cuadro 36.7). La transcripción de los genes virales es regulada por la interacción de proteínas específicas de unión al ADN con elementos facilitadores y promotores del genoma viral. Las células de algunos tejidos no expresan las proteínas de unión al ADN necesarias para activar la transcripción de los genes virales, por lo que la replicación de los virus en dichas células es limitada o no se produce.

Cuadro 36.7 Propiedades de los virus ADN

El ADN no es transitorio o lábil.
Numerosos virus ADN establecen infecciones persistentes (p. ej., latentes o con proceso de inmortalización).
Los genomas ADN residen en el núcleo (excepto en el caso de los poxvirus).
El ADN viral se parece al ADN huésped con fines de transcripción y replicación.
Los genes virales deben interaccionar con la maquinaria del huésped para la transcripción (excepto los poxvirus).
La transcripción de los genes virales se regula temporalmente.
Los genes tempranos codifican las enzimas y las proteínas fijadoras de ADN.
Los genes tardíos codifican las proteínas estructurales y de otro tipo.
Las ADN polimerasas precisan un cebador para replicar el genoma viral.
Los virus ADN de mayor tamaño codifican elementos que favorecen la replicación eficiente de su genoma.
Parvovirus: para replicarse precisan células que sinteticen ADN.
Papilomavirus: estimulan el crecimiento celular y la síntesis de ADN.
Poliomavirus: estimulan el crecimiento celular y la síntesis de ADN.
Hepadnavirus: estimulan el crecimiento celular, la célula sintetiza intermediarios de ARN, codifican una transcriptasa inversa.
Adenovirus: estimulan la síntesis de ADN celular y codifican su propia polimerasa.
Herpesvirus: estimulan el crecimiento celular, codifican su propia polimerasa y enzimas que proporcionan desoxirribonucleótidos para la síntesis de ADN, establecen infecciones latentes en el huésped.
Poxvirus: codifican sus propias polimerasas y enzimas para proporcionar desoxirribonucleótidos para la síntesis de ADN, la maquinaria para la replicación y la transcripción se encuentra en el citoplasma.

Diversos virus ADN controlan la duración, la cronología y la cantidad de síntesis de proteínas y genes virales en formas diferentes. Los virus más complejos codifican sus propios activadores transcripcionales, que facilitan o regulan la expresión de los genes virales. Por ejemplo, el VHS codifica muchas proteínas que regulan la cinética de la expresión de los genes virales, incluida la VMW 65 (proteína α-TIF, VP16). La VMW 65 es transportada por el virión, se une al complejo activador de la transcripción (Oct-1) de la célula huésped y favorece su capacidad para estimular la transcripción de los genes tempranos inmediatos del virus.

Los genes pueden transcribirse a partir de cualquiera de las cadenas de ADN del genoma y en direcciones opuestas. Por ejemplo, los genes tempranos y tardíos del poliomavirus SV40 se encuentran en cadenas de ADN opuestas, no solapadas. Los genes virales pueden poseer intrones que precisan un procesamiento postranscripcional del ARNm por la maquinaria nuclear de la célula (empalme). Los genes tardíos de los papilomavirus, poliomavirus y adenovirus se transcriben inicialmente como un ARN de gran tamaño a partir de un solo promotor y a continuación son procesados para producir diversos ARNm diferentes tras la eliminación de distintas secuencias intermedias (intrones).

La replicación del ADN viral sigue las mismas reglas bioquímicas que en el caso del ADN celular y requiere una ADN polimerasa dependiente de ADN, otras enzimas y desoxirribonucleótidos trifosfato, especialmente timidina. La replicación se inicia en una secuencia única de ADN denominada **origen (ori).** Este es un punto reconocido por factores nucleares virales o celulares y la **ADN polimerasa dependiente de ADN.** La síntesis de ADN viral es semiconservadora, y *las ADN polimerasas virales y celulares requieren un cebador* para iniciar la síntesis de la cadena de ADN. Los parvovirus poseen secuencias de ADN invertidas y repetidas para permitir que el ADN se pliegue e hibride consigo mismo para proporcionar un cebador. La replicación del genoma de los adenovirus es cebada por la desoxicitidina monofosfato unida a una proteína terminal. Una enzima celular (primasa) sintetiza un cebador de ARN para comenzar la replicación del genoma de los papilomavirus y poliomavirus, mientras que los herpesvirus codifican una primasa.

La replicación del genoma de los virus ADN simples (p. ej., parvovirus, poliomavirus, papilomavirus) emplea las ADN polimerasas dependientes de ADN del huésped, mientras que los virus más grandes y complejos (p. ej., adenovirus, herpesvirus, poxvirus) codifican sus propias polimerasas *(los bunyavirus, parvovirus, poliomavirus y papilomavirus precisan polimerasas celulares)*. Las polimerasas virales suelen ser más rápidas pero menos precisas que las polimerasas de las células huésped, lo que causa un mayor número de mutaciones en los virus y proporciona una diana para los análogos de nucleótidos, que sirven de fármacos antivirales.

La replicación de los hepadnavirus es especial, ya que primero se sintetiza una copia más grande que el genoma ARN de cadena positiva por la ARN polimerasa dependiente de ADN celular y se vuelve circular. Las proteínas virales rodean el ARN, una ADN polimerasa dependiente de ARN codificada por el virus (transcriptasa inversa) sintetiza en este virión un ADN de cadena negativa y a continuación el ARN es degradado. La síntesis de ADN de cadena positiva es iniciada pero se interrumpe cuando el genoma y el núcleo presentan envoltura, lo que da lugar a un genoma de ADN circular parcialmente bicatenario.

Las principales limitaciones para la replicación de un virus ADN son la disponibilidad de ADN polimerasa y de sustratos desoxirribonucleótidos. La mayoría de las células en la fase de reposo del crecimiento no permiten la replicación del virus de ADN sin ayuda de las enzimas codificadas por el virus porque no realizan síntesis de ADN, las enzimas necesarias no se encuentran presentes y las reservas de desoxitimidina son limitadas. *Cuanto más pequeño sea el virus ADN, más dependiente será el virus de la célula huésped* para realizar dichas funciones (v. cuadro 36.7). Los parvovirus son los virus ADN más pequeños y se replican únicamente en células en crecimiento, como las células precursoras eritroides o el tejido fetal. La aceleración del crecimiento de la célula puede aumentar la síntesis de ADN y ARNm viral. El antígeno T del SV40, el E6 y E7 del papilomavirus y las proteínas E1a y E1b del adenovirus se unen a las proteínas inhibidoras del crecimiento (p53 y el producto del gen del retinoblastoma) y alteran su funcionamiento, lo que produce crecimiento celular, que también favorece la replicación viral. El VHS es un ejemplo de virus ADN de gran tamaño que codifica una ADN polimerasa y enzimas depuradoras (p. ej., la desoxirribonucleasa, la ribonucleótido reductasa y la timidina cinasa) para generar los sustratos de desoxirribonucleótidos necesarios para la replicación de su genoma. La replicación de los virus ADN de mayor tamaño es independiente de que las células se encuentren en fase de crecimiento.

Virus ARN

La replicación y la transcripción de los virus ARN son procesos similares, porque los genomas virales suelen ser un ARNm (ARN de cadena positiva) (fig. 36.12) o un patrón para el ARNm (ARN de cadena negativa) (fig. 36.13; cuadro 36.8). Durante la replicación y la transcripción, se forma un ARN bicatenario replicativo intermedio. En las células no infectadas normalmente no se observa ARN bicatenario, que es un potente inductor de la protección innata del huésped.

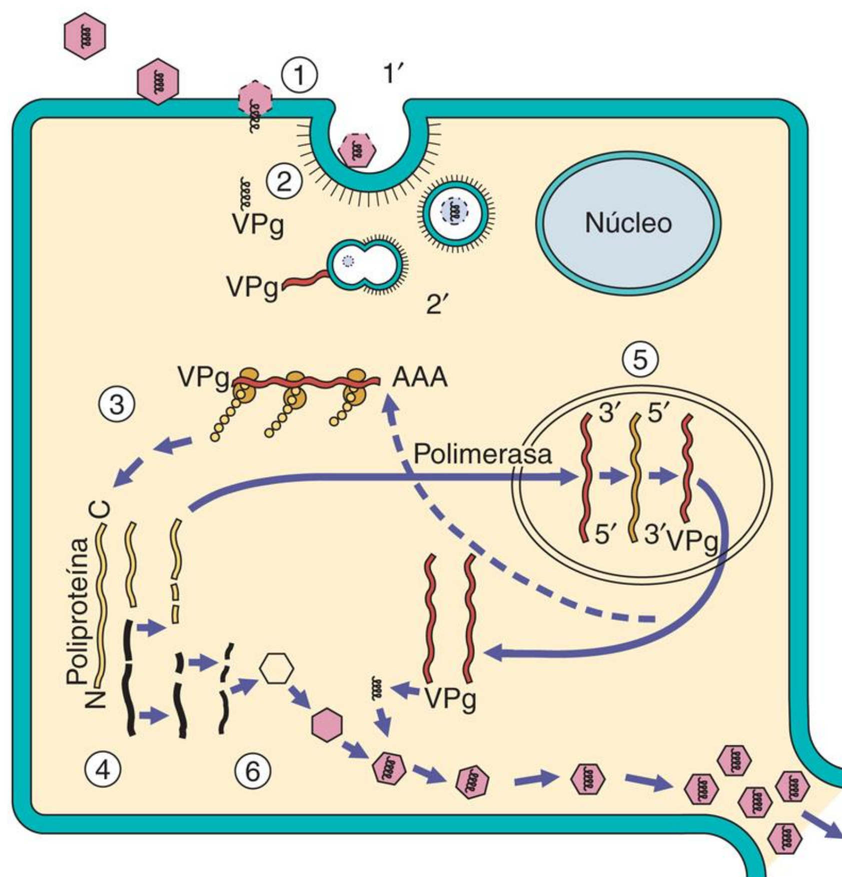


FIG. 36.12 Replicación de los picornavirus: un virus ARN (+) simple. *1,* La interacción de los picornavirus con los receptores de la superficie celular define la célula diana y debilita la cápsula. *2,* El virión inyecta el genoma a través de la membrana celular. *2',* De modo alternativo, el virión sufre endocitosis y a continuación el genoma es liberado. *3,* El genoma se utiliza como ARNm para la síntesis de proteínas. Una poliproteína de gran tamaño es traducida a partir del genoma del virión. *4,* Posteriormente, la poliproteína es degradada proteolíticamente en proteínas individuales, incluida una ARN polimerasa dependiente de ARN. *5,* La síntesis macromolecular se produce en un orgánulo de replicación creado por el virus. La polimerasa sintetiza un patrón de cadena (−) a partir del genoma y lo replica. Una proteína *(VPg)* se une de modo covalente al extremo 5′ del genoma viral. *6,* Las proteínas estructurales se asocian en la estructura de la cápside, el genoma es introducido y los viriones son liberados mediante lisis celular.

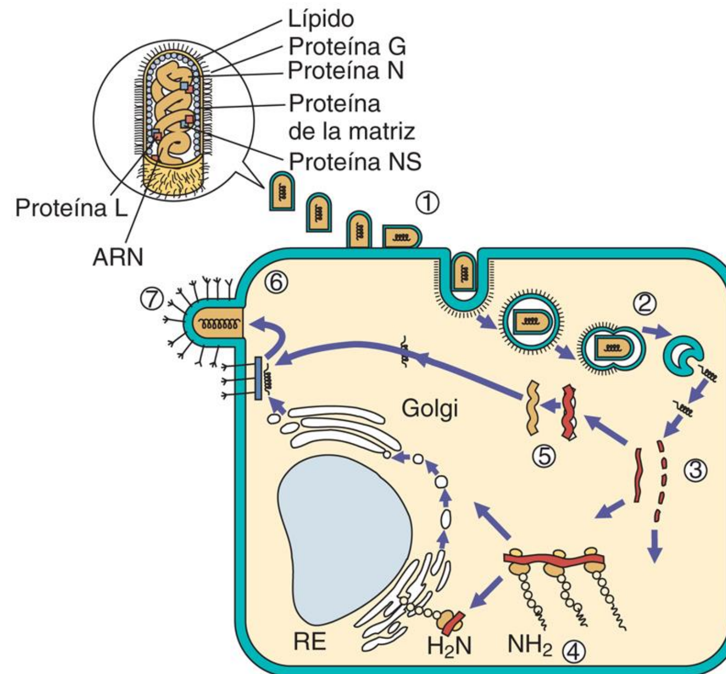


FIG. 36.13 Replicación de los rabdovirus: virus ARN (−) simples con envoltura. *1,* Los rabdovirus se unen a la superficie celular y sufren *(2)* endocitosis. La envoltura se fusiona con la membrana vesicular del endosoma para introducir la nucleocápside al citoplasma. El virión debe contar con una polimerasa *(3)* que produce cinco ARN mensajeros (ARNm) individuales y un patrón ARN (+) de longitud completa. *4,* Las proteínas son traducidas a partir de los ARNm, e incluyen una glucoproteína que es glucosilada durante la traducción en el retículo endoplasmático *(RE),* procesada en el aparato de Golgi y transportada a la membrana celular. *5,* El genoma es replicado a partir del patrón de ARN (+) y las proteínas N, L y NS se asocian con el genoma para formar la nucleocápside. *6,* Las proteínas de la matriz se asocian con la membrana modificada por la proteína G, y a continuación se produce el ensamblaje de la nucleocápside. *7,* El virus gema de la célula a modo de virión con forma de bala.

Cuadro 36.8 Propiedades de los virus ARN

El ARN es lábil y transitorio.
La mayoría de los virus ARN se replican en el citoplasma.
Las células no pueden replicar el ARN. Los virus ARN deben codificar una ARN polimerasa dependiente de ARN.
La estructura del genoma determina el mecanismo de transcripción y replicación.
Los virus ARN son propensos a sufrir mutaciones.
La estructura y la polaridad del genoma determinan cómo se genera el ARNm viral y cómo se procesan las proteínas.
Los virus ARN, excepto aquellos con genoma ARN (+), deben poseer polimerasas.
Todos los virus ARN (−) poseen envoltura.

Picornavirus, hepevirus, astrovirus, togavirus, flavivirus, calicivirus y coronavirus

El genoma ARN (+) se parece al ARNm y es traducido en una poliproteína, que sufre proteólisis. Utilizan un patrón de ARN (−) para la replicación. En los togavirus, coronavirus y calicivirus se transcriben proteínas tempranas a partir del genoma y proteínas tardías a partir de ARNm de menor tamaño, transcrito a partir del patrón.

Ortomixovirus, paramixovirus, rabdovirus, filovirus y bunyavirus

El genoma ARN (−) es un patrón para ARNm individuales, pero para la replicación se necesita un patrón de ARN (+) de longitud completa. Los ortomixovirus se replican y transcriben en el núcleo, y cada segmento del genoma codifica un ARNm y es un patrón.

Reovirus

El genoma ARN segmentado (+/ −) es un patrón para el ARNm (ARN +). El ARN (+) también puede ser encapsidado para generar ARN (+/ −) y posteriormente más ARNm.

Retrovirus

El genoma ARN (+) de los retrovirus es transformado en ADN, que será integrado en la cromatina del huésped y se transcribirá como un gen celular.

ARNm, ARN mensajero.

El genoma de los virus ARN codifica **ARN polimerasas dependientes de ARN (replicasas y transcriptasas)** y enzimas para la síntesis y el procesamiento del ARNm viral porque la célula carece de medios para replicar el ARN. La transcripción del ARN viral puede requerir la adición de una proteína terminal al ARN en el caso de los picornavirus o, como en el ARNm eucariota, de un extremo 5′metilguanosina y 3′poliadenosina. Los virus ARN de cadena negativa y bicatenarios aportan la maquinaria para estos procesos al interior de la célula, junto con el genoma como parte de la nucleocápside.

Como el ARN se degrada relativamente rápido, la ARN polimerasa dependiente de ARN debe ser aportada o sintetizada poco tiempo después de la pérdida de la envoltura para generar más ARN viral, o la infección se verá abortada. La mayoría de las ARN polimerasas virales funcionan a un ritmo rápido, pero también cometen errores, que causan mutaciones. La replicación del genoma proporciona nuevos patrones para la producción de más ARNm y genomas, lo que amplifica y acelera la replicación de los virus.

Los **genomas virales ARN de cadena positiva** de los picornavirus, calicivirus, coronavirus, flavivirus y togavirus actúan como ARNm, se unen a ribosomas y dirigen la síntesis de proteínas. *El genoma viral ARN desnudo de cadena positiva es suficiente para iniciar la infección por sí mismo.* Las proteínas virales son traducidas a partir del genoma en forma de poliproteína, que es escindida por proteasas virales y celulares en proteínas activas. Estos virus crean un **orgánulo de replicación** y un andamiaje que contiene y organiza el genoma y las enzimas virales y celulares necesarias para la replicación y la transcripción del genoma. La ARN polimerasa dependiente de ARN codificada por el virus produce un patrón de ARN de cadena negativa (antigenoma) que es utilizado para generar más ARNm y para replicar el genoma. En los picornavirus y los flavivirus, el genoma y el patrón de ARN de sentido negativo y el ARNm tienen el mismo tamaño. Los togavirus, coronavirus y calicivirus producen

inicialmente un patrón y ARNm de longitud completa, y posteriormente a partir del patrón se generan varios ARNm de menor tamaño para sintetizar proteínas estructurales y de otro tipo (genes tardíos).

Los **genomas virales ARN de cadena negativa** de los rabdovirus, ortomixovirus, paramixovirus, filovirus y bunyavirus son los patrones para la producción de ARNm individuales. El genoma ARN de cadena negativa no es infeccioso y tampoco se puede unir al ribosoma, y junto al genoma se debe introducir una polimerasa en el interior celular (asociada con el genoma, como parte de la nucleocápside) para sintetizar los ARNm para las diferentes proteínas virales. Como resultado, la polimerasa viral también debe producir un ARN de cadena positiva y longitud completa para que actúe como patrón para generar más copias del genoma. El genoma ARN (−) es como el negativo de una película fotográfica: cada secuencia codifica una fotografía/ARNm, pero se necesita un positivo de longitud completa para replicar todo el carrete. Excepto en los virus de la gripe, la transcripción y la replicación de los virus ARN de cadena negativa se producen en el citoplasma. La transcriptasa del virus de la gripe requiere un cebador para producir ARNm. Utiliza los extremos 5′ del ARNm celular en el núcleo como cebadores de su polimerasa y, en el proceso, sustrae la caperuza 5′ del ARNm celular. El genoma del virus de la gripe también es replicado en el núcleo.

Los reovirus poseen un **genoma ARN bicatenario segmentado** y su transcripción y replicación son más complejas. La ARN polimerasa de los reovirus es parte del núcleo de la cápside interna; las unidades de ARNm individuales se transcriben de cada uno de los 10 o más segmentos del genoma mientras permanecen en el núcleo. Las cadenas negativas de los segmentos del genoma se utilizan como patrones para la producción de ARNm de modo similar a los virus ARN de cadena negativa. Las enzimas codificadas por los reovirus contenidas en el núcleo de la cápside interna añaden una caperuza 5′ al ARNm viral. El ARNm carece de poli-A. Los ARNm son liberados en el citoplasma, donde dirigen la síntesis de proteínas o son secuestrados en nuevos núcleos. El ARN de cadena positiva actúa en los nuevos núcleos como patrón para el ARN de cadena negativa, y la polimerasa del núcleo produce la progenie de ARN bicatenario.

Los arenavirus poseen un **genoma de doble polaridad** con secuencias (−) colineales a secuencias (+). Los ARNm precoces de los virus se transcriben a partir de la porción de sentido negativo del genoma, se produce un intermediario replicativo de longitud completa para generar un nuevo genoma, y los ARNm tardíos de los virus se transcriben a partir de la región del intermediario replicativo que es complementaria de las secuencias (+).

Aunque los **retrovirus** tienen un genoma ARN de cadena positiva, no poseen métodos para la replicación del ARN en el citoplasma. En su lugar, los retrovirus llevan en el virión dos copias del genoma, dos moléculas de ARN de transferencia (ARNt) y una ADN polimerasa dependiente de ARN **(transcriptasa inversa).** El ARNt se utiliza como cebador para la síntesis de una copia del genoma ADN circular complementario **(ADNc).** El ADNc se sintetiza en el citoplasma, viaja al núcleo y a continuación se integra en la cromatina de la célula huésped. El genoma viral se transforma en un gen celular. Los promotores del extremo del genoma viral integrado favorecen la transcripción de secuencias de ADN viral por parte de la célula. El ARN de longitud completa transcrito es utilizado como nuevo genoma, y los ARNm individuales son generados mediante corte y empalme diferencial de este ARN.

Los **deltavirus** utilizan el método de replicación menos frecuente. Los deltavirus se parecen a los viroides. El genoma consiste en ARN circular monocatenario con forma de bastón, muy hibridado consigo mismo. Como excepción, el genoma ARN de los deltavirus es replicado por la ARN polimerasa II dependiente de ADN en el núcleo de la célula huésped. Una porción del genoma forma una estructura ARN denominada ribozima, que separa el círculo de ARN para producir ARNm.

Síntesis de proteínas virales

Todos los virus dependen de los ribosomas, el ARNt y los mecanismos de modificación postraducción de la célula huésped para producir sus proteínas. La unión del ARNm al ribosoma está mediada por una estructura de guanosina metilada en la caperuza 5′ o una estructura especial en el círculo de ARN (secuencia de entrada interna del ribosoma [IRES]), que se une al ribosoma para iniciar la síntesis proteica. La estructura de caperuza, cuando se emplea, se adquiere en diferentes formas por los diferentes tipos de virus. La estructura IRES fue descubierta por primera vez en el genoma de los picornavirus y posteriormente en ciertos ARNm celulares. La mayoría de los ARNm virales poseen una cola poli-A, como el ARNm eucariota.

A diferencia de los ribosomas bacterianos, que pueden unirse a un ARNm policistrónico y traducir varias secuencias de genes en diferentes proteínas, los ribosomas eucariotas se unen al ARNm y pueden producir únicamente una proteína continua y posteriormente se separan del ARNm. Cada virus soluciona esta limitación de modo diferente, dependiendo de la estructura del genoma. Por ejemplo, todo el genoma de un virus ARN de cadena positiva es leído por el ribosoma y es traducido en una **poliproteína** gigante. La poliproteína posteriormente es separada por proteasas virales y celulares en proteínas funcionales. Los virus ADN, los retrovirus y la mayoría de los virus ARN de cadena negativa transcriben ARNm separados en poliproteínas más pequeñas o en proteínas individuales. El genoma de los ortomixovirus y de los reovirus es segmentado y, debido a ello, la mayoría de los segmentos codifican proteínas individuales.

Los virus emplean diferentes tácticas para promover la traducción preferencial de su ARNm viral en vez del ARNm celular. En muchos casos, la concentración celular de ARNm viral es tan elevada que ocupa la mayoría de los ribosomas, lo que impide la traducción del ARNm celular. La infección por adenovirus bloquea la salida del ARNm celular del núcleo. El VHS y otros virus inhiben la síntesis macromolecular celular e inducen la degradación del ADN y del ARNm celular. Para promover la traducción selectiva de su ARNm, los poliovirus utilizan una proteasa codificada por los virus que inactiva la proteína de 200.000 Da que se une a la caperuza del ribosoma para impedir la unión y la traducción del ARNm celular con caperuza 5′. Los togavirus y muchos otros virus aumentan la permeabilidad de la membrana celular, lo que disminuye la afinidad de los ribosomas por la mayoría del ARNm celular. Todas estas acciones también contribuyen a la citopatología de la infección viral. Las consecuencias patogénicas de estas acciones se tratan con mayor detalle en el capítulo 37.

Algunas proteínas virales requieren **modificaciones tras la traducción,** como fosforilación, glucosilación, acilación o sulfatación. La fosforilación de las proteínas se lleva a cabo por medio de cinasas celulares o virales y es un método para lograr la modulación, activación o inactivación de las proteínas. Varios herpesvirus y otros tipos de virus codifican sus propias proteína cinasas. *Las glucoproteínas virales son sintetizadas en ribosomas unidos a membranas y poseen secuencias de aminoácidos que permiten su entrada en el retículo endoplasmático rugoso y la N-glucosilación.* La forma precursora rica en manosa de las glucoproteínas es transportada desde el retículo endoplasmático rugoso por medio del sistema de transporte vesicular de la célula y es procesada en el aparato de Golgi. La glucoproteína madura que contiene ácido siálico es expresada en la membrana plasmática de la célula. Algunas glucoproteínas expresan secuencias de proteína para su distribución a diferentes lados de una célula epitelial polarizada (p. ej., pulmón) o para su retención en un orgánulo intracelular. *La presencia en la membrana de las glucoproteínas determina si el virión se ensamblará sobre las membranas internas o en las superficies apical o basolateral.* Otras modificaciones, como la *O*-glucosilación, la acilación y la sulfatación de las proteínas, también pueden producirse durante la progresión a través del aparato de Golgi.

Ensamblaje

El ensamblaje de los viriones es análogo a un puzle tridimensional que se engrana él mismo en su caja. El virión se forma a partir de partes pequeñas, de fácil síntesis, que rodean el genoma en un paquete funcional. Cada parte del virión posee estructuras de reconocimiento que permiten al virus formar las interacciones proteína-proteína, proteína-ácido nucleico y (en el caso de los virus con envoltura) proteína-membrana adecuadas necesarias para que se ensamble en la estructura final. El proceso de ensamblaje comienza cuando se han sintetizado las piezas necesarias y la concentración de proteínas estructurales en la célula es suficiente para llevar a cabo el proceso termodinámicamente, muy parecido a una reacción de cristalización. El proceso de ensamblaje puede verse facilitado por proteínas de andamiaje u otras proteínas, algunas de las cuales son activadas o liberan energía durante la proteólisis. Por ejemplo, la segmentación de la proteína VP0 de los poliovirus libera el péptido VP4, que solidifica la cápside.

El lugar y el mecanismo del ensamblaje del virión en la célula dependen de dónde se dé la replicación del genoma y de si la estructura final es una cápside desnuda o un virus con envoltura. El ensamblaje de la nucleocápside de ADN en los virus distintos a los poxvirus tiene lugar en el núcleo y requiere el transporte de las proteínas del virión hasta el núcleo. El ensamblaje de los virus ARN y de los poxvirus se produce en el citoplasma.

Las cápsides virales pueden ensamblarse como estructuras vacías (procápsides) que se llenan con el genoma (p. ej., picornavirus) o pueden ensamblarse alrededor del genoma. Las nucleocápsides de los retrovirus, los togavirus y los virus ARN de cadena negativa se ensamblan alrededor del genoma y posteriormente se ven rodeadas por una envoltura. La nucleocápside helicoidal de los virus ARN de cadena negativa contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN necesaria para la síntesis de ARNm en la célula diana.

En los virus con envoltura, las glucoproteínas virales de nueva síntesis y procesadas acceden a las membranas celulares mediante transporte vesicular. La adquisición de una envoltura se produce tras la asociación de la nucleocápside con las regiones virales que contienen glucoproteína de las membranas de la célula huésped, en un proceso denominado **gemación.** Las proteínas de matriz de los virus ARN de cadena negativa tapizan y favorecen la adhesión de las nucleocápsides con la membrana modificada por las glucoproteínas. A medida que se producen más interacciones, la membrana rodea la nucleocápside y el virus gema de la membrana.

El tipo de genoma y la secuencia de proteínas de las glucoproteínas determinan el lugar de la gemación. La mayoría de los virus ARN geman de la membrana plasmática y el virus es liberado de la célula al mismo tiempo sin destruir la célula. Los flavivirus, los coronavirus y los bunyavirus adquieren su envoltura mediante gemación de las membranas del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi y pueden permanecer asociados a la célula en estos orgánulos. La nucleocápside del VHS se ensambla en el núcleo y gema en el retículo endoplasmático adyacente y luego sale de este. La nucleocápside accede al citoplasma, las proteínas virales se asocian con la cápside y a continuación se adquiere la envoltura mediante gemación en una membrana a través del aparato de Golgi, que contiene las 10 glucoproteínas virales. El virión es transportado a la superficie celular y liberado mediante exocitosis, tras la lisis celular, o es transmitido a través de puentes intercelulares.

Los virus utilizan diferentes métodos para asegurarse de que todos los componentes víricos se ensamblan en viriones completos. La ARN polimerasa necesaria para que se produzca la infección por virus ARN de cadena negativa se encuentra en el genoma como parte de una nucleocápside helicoidal. Los genomas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de otros retrovirus se encuentran empaquetados en una procápside que consiste en una poliproteína que contiene una proteasa, una polimerasa, una integrasa y proteínas estructurales.

Esta procápside se une a las membranas virales modificadas por glucoproteínas y el virión gema de la membrana. La proteasa codificada por el virus es activada dentro del virión y segmenta la poliproteína para producir la nucleocápside infecciosa final y las proteínas necesarias dentro de la envoltura.

El ensamblaje de los virus con genomas segmentados, como el virus de la gripe o los reovirus, requiere que la acumulación de al menos una copia de cada segmento genético sea infecciosa. Los segmentos se localizan en el interior de estructuras creadas por las proteínas virales.

Durante este proceso pueden producirse errores por acción de la polimerasa y durante el ensamblaje viral. Debido a ello se producen viriones vacíos y viriones que contienen genomas defectuosos. Como resultado, la relación entre partículas y virus infecciosos, también denominada *relación partícula: unidad formadora de placas* es elevada, generalmente mayor de 10, y durante la replicación viral rápida puede ser incluso de 10^4. Los virus defectuosos pueden ocupar la maquinaria (p. ej., unirse al receptor) necesaria para la replicación vírica normal y evitan (interfieren) la producción de virus **(partículas defectuosas causantes de interferencia).**

Liberación

Los virus pueden ser liberados de las células tras la lisis celular, mediante exocitosis o mediante gemación a partir de la membrana plasmática. Los virus con cápsides desnudas suelen ser liberados tras la lisis celular. La liberación de la mayoría de los virus con envoltura tiene lugar mediante gemación de la membrana plasmática, sin destruir la célula. La supervivencia celular permite la producción y liberación continua de virus de la fábrica. La lisis y la gemación de la membrana plasmática son métodos de liberación eficaces. Los virus que se ensamblan, geman o adquieren su membrana en el citoplasma (p. ej., flavivirus, poxvirus) permanecen asociados a la célula y se liberan mediante exocitosis o lisis celular. Los virus que se unen a receptores de ácido siálico (p. ej., ortomixovirus, ciertos paramixovirus) también pueden poseer una NA. La NA elimina posibles receptores de ácido siálico de las glucoproteínas del virión y la célula huésped para evitar la aglomeración en el interior de la célula y facilitar la liberación.

Propagación de la infección

Los virus se pueden propagar a otras células cuando se liberan al medio extracelular, pero alternativamente, los virus, las nucleocápsides o el genoma pueden transmitirse mediante *puentes intercelulares, fusión intercelular o verticalmente a las células hijas*. Estas rutas alternativas permiten que el virus escape de la detección por parte de los anticuerpos. Algunos herpesvirus, retrovirus y paramixovirus pueden inducir fusión intercelular, de modo que unen células para dar lugar a células gigantes multinucleadas **(sincitios),** que se convierten en factorías de virus a gran escala. Los retrovirus y algunos virus ADN pueden transmitir su copia integrada de genoma verticalmente a las células hijas durante la división celular.

Genética viral

En los genomas virales se producen mutaciones con facilidad y de modo espontáneo que dan lugar a nuevas cepas víricas con propiedades diferentes de los **virus progenitores** o de **tipo salvaje.** La mayoría de las mutaciones carecen de efecto sobre el virus o son nocivas. Las mutaciones de los genes esenciales inactivan los virus, pero las mutaciones en otros genes pueden producir resistencia a los fármacos antivirales o alterar la antigenicidad o patogenicidad de los virus.

Las polimerasas virales son propensas a los errores y generan muchas mutaciones durante la replicación del genoma. Además, los virus ARN carecen de mecanismos de comprobación de los errores genéticos. Como resultado, el número de mutaciones de los virus ARN es generalmente superior al de los virus ADN.

Las mutaciones que inactivan genes esenciales se denominan **mutaciones letales.** Estos mutantes son difíciles de aislar porque este tipo de virus no puede replicarse. Un **mutante por deleción** se debe a la pérdida o la eliminación selectiva de una porción del genoma y de la función que codifica. Otras mutaciones pueden producir **mutantes de placa,** que difieren del tipo salvaje en el tamaño o el aspecto de las células infectadas; **mutantes según huésped,** que se diferencian en el tipo de tejido o el tipo de célula diana que puede verse infectada; o **mutantes atenuados,** que son variantes que producen enfermedades menos graves en los animales o el ser humano. Los **mutantes condicionales,** como los **mutantes sensibles al frío** o **termosensibles (ts),** sufren una mutación en el gen de una proteína esencial que permite la producción viral solo a ciertas temperaturas. Mientras que los mutantes ts generalmente crecen bien o relativamente mejor a 30-35 °C, la proteína codificada es inactiva a temperaturas elevadas, de 38 a 40 °C, lo que evita la producción de virus. Las vacunas con virus vivos a menudo poseen mutantes condicionales o en el rango del huésped y atenuados para las enfermedades humanas.

Las interacciones genéticas entre virus o entre virus y células también pueden originar nuevas cepas virales (fig. 36.14). El intercambio genético intramolecular entre virus o el virus y el huésped se denomina **recombinación.** La recombinación se puede dar fácilmente entre dos virus ADN relacionados. Por ejemplo, la coinfección de una célula con los dos herpesvirus estrechamente relacionados (VHS de los tipos 1 y 2) produce cepas recombinantes

intertípicas. Estas nuevas cepas híbridas poseen genes de los tipos 1 y 2. La integración de los retrovirus en la cromatina de la célula huésped es un tipo de recombinación. La recombinación de dos virus ARN relacionados, el virus Sindbis y el virus de la encefalitis equina oriental, dio lugar a la creación de otro togavirus, el virus de la encefalitis equina occidental (EEOc).

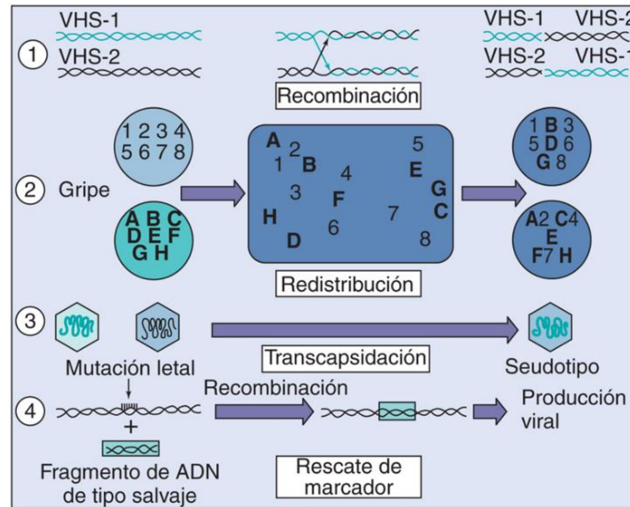


FIG. 36.14 El intercambio genético entre las partículas virales puede dar lugar a nuevos tipos virales, como se ilustra. Entre los virus representativos se encuentran los siguientes: *1,* recombinación intertípica del virus del herpes simple tipo 1 *(VHS-1)* y el virus del herpes simple tipo 2 *(VHS-2); 2,* redistribución de dos cepas de virus de la gripe; *3,* rescate de un poliomavirus defectuoso durante el ensamblaje por un virus defectuoso complementario (transcapsidación); y *4,* rescate de marcador de una mutación letal o condicional.

Los virus con genomas segmentados (p. ej., virus de la gripe y reovirus) forman cepas híbridas al infectar una célula con más de una cepa viral. Este proceso, denominado **redistribución,** es análogo al hecho de sacar 10 canicas de una caja que contiene 10 canicas negras y 10 canicas blancas. Al producirse una coinfección con virus de diferentes especies se crean cepas muy diferentes de virus de la gripe A (v. fig. 49.5).

Un virus defectuoso puede ser rescatado y replicarse **(complementación)** si la función ausente que necesita el mutante es aportada por la replicación de otro mutante, por el virus de tipo salvaje o por una línea celular que expresa la función que faltaba. La vacuna experimental con un VHS de ciclo único sin capacidad infecciosa (DISC-HSV) carece de un gen esencial y crece en una línea celular que expresa dicho producto genético y «complementa» al virus. El virus de la vacuna puede infectar las células normales de los pacientes, pero los viriones producidos carecen de la función necesaria para la replicación en otras células y no pueden propagarse. El rescate de un mutante letal o de letalidad condicionada con una secuencia genética definida, como un fragmento de ADN endonucleasa de restricción, se denomina un **rescate de marcador.** El rescate de marcador se utiliza para mapear el genoma de virus como el VHS. Los virus producidos a partir de células infectadas con diferentes cepas virales pueden presentar fenotipos mixtos y poseer las proteínas de una cepa y el genoma de otra **(transcapsidación).** Los **seudotipos** se generan cuando la transcapsidación se produce entre tipos de virus diferentes, aunque este proceso es raro fuera del laboratorio.

Las cepas de virus particulares o las mutantes son **seleccionadas** por su capacidad para utilizar la maquinaria de la célula huésped y para sobrevivir en las condiciones del cuerpo humano y en el entorno. Entre las propiedades celulares que pueden actuar como factores de selección se encuentran la velocidad de crecimiento celular y la expresión específica de tejido de ciertas proteínas necesarias para el virus (p. ej., enzimas, glucoproteínas, factores de transcripción) y proteínas que evitan funciones esenciales del virus. Las condiciones del cuerpo humano, su elevada temperatura, las defensas innatas o las inmunitarias, las estructuras tisulares y el tratamiento con fármacos antivirales también son factores que influyen en la selección de los virus. Los virus que no pueden resistir estas condiciones o no pueden superar las defensas del huésped son eliminados. Una pequeña ventaja selectiva en un virus mutante puede hacer que se transforme en la cepa viral predominante. La elevada tasa de mutaciones del VIH favorece cambios en el tropismo por las células diana, que incluye diferentes tipos de células T, el desarrollo de cepas resistentes a los fármacos antivirales y la generación de variantes antigénicas durante el curso de la infección de los pacientes.

El crecimiento de los virus en las condiciones benignas del laboratorio permite la supervivencia de las cepas más débiles debido a la ausencia de los factores de presión selectiva existentes en el cuerpo humano. Este proceso se utiliza para seleccionar cepas de virus atenuados para su uso en vacunas.

Vectores virales con fines terapéuticos

Los virus manipulados genéticamente pueden ser sistemas de administración excelentes de genes ajenos. Los virus pueden proporcionar tratamientos sustitutivos genéticos, pueden utilizarse como vacunas para mejorar la inmunidad a otros patógenos o tumores y pueden actuar como métodos para eliminar dianas tumorales. Entre las ventajas de utilizar virus se encuentran que pueden ser amplificados fácilmente mediante replicación en las células apropiadas y que pueden actuar sobre tejidos específicos y administrar ARN o ADN a la célula. Los virus sobre los que se trabaja para ser utilizados como vectores son los retrovirus, los adenovirus, el VHS, los virus asociados con los adenovirus (parvovirus), los poxvirus (p. ej., virus de la vacuna o virus de la viruela del canario) (v. fig. 44.7) e incluso algunos togavirus. Los vectores virales suelen ser virus defectuosos o atenuados, en los que el ADN extraño sustituye a un gen de virulencia o no esencial. El gen extraño puede encontrarse bajo el control de un promotor viral o incluso un promotor específico de tejido. Los vectores con virus defectuosos crecen en líneas celulares que expresan las funciones virales ausentes que «complementan» al virus. La progenie puede aportar su ácido nucleico pero no puede producir virus infecciosos. Los retrovirus y los virus asociados con los adenovirus pueden integrarse en las células y aportar de modo permanente un gen en los cromosomas celulares. Los adenovirus y el VHS favorecen la administración específica del gen extraño a las células que poseen receptores. Se utilizan VHS atenuados genéticamente (virus oncolíticos) para destruir de modo específico las células de los glioblastomas en crecimiento sin afectar a las neuronas contiguas. Los adenovirus y los virus de la viruela del canario están siendo utilizados para transportar y expresar genes del VIH y de otros virus con fines de vacunación. Los virus de la vacuna que transportan un gen para la glucoproteína de la rabia ya están siendo utilizados con éxito para inmunizar a los mapaches, los zorros y las mofetas salvajes. Algún día los vectores virales podrán utilizarse de modo rutinario para tratar la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, las tesaurismosis lisosomales y las enfermedades inmunológicas.

Bibliografía

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. Mosby: St Louis; 2004.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.

Rosenthal KS. Viruses: microbial spies and saboteurs. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14:97–106.

Loefllholz MJ. *Clinical Virology Manual*. Fifth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2016.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.

Páginas web

All the virology on the www.virology.net/garryfavweb.html. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].

The big picture book of viruses. www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].

Stannard L. Virological Methods Slideset. http://virology-online.com/general/Test1.htm.

Stannard L. Virus Ultra Structure: Electron Micrograph Images. http://www.virology.uct.ac.za/vir/teaching/linda-stannard/electron-micrograph-images.

Preguntas

1. Describa las características estructurales y de replicación que sean similares y aquellas que sean diferentes, y las implicaciones de esas diferencias.

   a. Poliovirus y rinovirus.
   b. Poliovirus y rotavirus.
   c. Poliovirus y virus de la EEOc.
   d. Virus de la fiebre amarilla y virus del dengue.
   e. VEB y citomegalovirus (CMV).

2. Empareje las características de la columna A con TODAS las familias virales apropiadas de la columna B en función de sus conocimientos sobre su estructura física, su genoma y sus implicaciones.

Propiedades	Virus
a. Son resistentes a detergentes b. Son resistentes a la desecación c. Replicación del genoma en el núcleo d. Replicación del genoma en el citoplasma e. Pueden liberarse de la célula sin lisis celular f. Son dianas para la acción de los fármacos antivirales autorizados g. Sufren redistribución tras la coinfección con dos cepas h. Sintetizan ADN a partir de un patrón de ARN i. Utilizan un patrón de ARN (+) para replicar el genoma j. Traducción del genoma en una poliproteína	A. Picornavirus B. Togavirus C. Ortomixovirus D. Paramixovirus E. Rabdovirus F. Reovirus G. Retrovirus H. Virus herpes I. Papilomavirus J. Adenovirus K. Poxvirus L. Hepadnavirus M. Calicivirus N. Coronavirus

3. Teniendo en cuenta las consideraciones estructurales, ¿cuáles de las familias de virus enumeradas en la pregunta 2 deberían ser capaces de resistir la transmisión fecal-oral?
4. Indique el tipo de polimerasa codificada por los virus enumerados en la pregunta 2.
5. Un mutante defectuoso en el gen de la ADN polimerasa del VHS-1 se replica en presencia del VHS-2. El virus progenitor tiene un genoma predominantemente del VHS-1, pero la infección es bloqueada por anticuerpos contra el VHS-2. ¿Qué mecanismos genéticos pueden haberse producido? ¿Qué tipo de proteína es la que más probabilidad tiene de haber sido codificada por el gen del VHS-2 para permitir la neutralización por el anticuerpo?
6. ¿Qué tipos de proteínas codifican los genes tempranos y tardíos de los togavirus, poliomavirus y herpesvirus? ¿Cómo se regula la cronología de su expresión?
7. ¿Cuáles son las consecuencias (ausencia de efecto, disminución de la eficacia o inhibición de la replicación) de una mutación de deleción en las siguientes enzimas virales?

   a. Polimerasa del VEB.
   b. Timidina cinasa del VHS.
   c. Transcriptasa inversa del VIH.
   d. NA del virus de la gripe B.
   e. Proteína G del virus de la rabia (rabdovirus).

37: Mecanismos de patogenia vírica

Los virus provocan enfermedades después de atravesar las barreras protectoras naturales del organismo, evadir el control inmunitario y, o bien destruir células de un tejido importante (p. ej., el cerebro), o bien desencadenar una respuesta inmunitaria e inflamatoria destructiva. El resultado de una infección vírica está determinado por la naturaleza de la interacción virus-huésped y la respuesta de este a la infección (cuadro 37.1). La respuesta inmunitaria es el mejor tratamiento, aunque a menudo contribuye a la patogenia de la infección vírica. El tejido escogido por el virus determina la naturaleza de la enfermedad y sus síntomas. Existen factores víricos y del huésped que determinan la gravedad de la enfermedad, como la cepa del virus, el tamaño del inóculo y el estado general de salud de la persona infectada. La capacidad de la respuesta inmunitaria de la persona infectada para controlar la infección determina la gravedad y duración del proceso. Una enfermedad concreta puede estar provocada por diversos virus que comparten un **tropismo** (preferencia) tisular común, como la hepatitis (hígado), el resfriado común (vías respiratorias superiores) y la encefalitis (sistema nervioso central). Por otra parte, un mismo virus puede provocar varias enfermedades distintas o ningún síntoma observable. Por ejemplo, el virus del herpes simple (VHS) de tipo 1 (VHS-1) puede causar gingivoestomatitis, faringitis, herpes labial («úlceras frías»), herpes genital, encefalitis o queratoconjuntivitis, dependiendo de cuál sea el tejido afectado, o puede que no origine ningún tipo de enfermedad aparente. Aunque raras veces es letal en el adulto, la infección por el VHS puede poner en peligro la vida de un recién nacido o un individuo inmunodeprimido.

Cuadro 37.1 Determinantes de la enfermedad vírica

Naturaleza de la enfermedad

- Tejido diana
- Puerta de entrada del virus
- Acceso del virus al tejido diana
- Tropismo tisular del virus
- Permisividad de las células a la replicación vírica
- Actividad patogénica (específica de cepa)

Gravedad de la enfermedad

- Capacidad citopática del virus
- Tamaño del inóculo del virus
- Estado inmunitario (virgen o inmunizado)
- Competencia del sistema inmunitario
- Inmunopatología
- Tiempo transcurrido hasta la resolución de la infección
- Estado general del individuo
- Nutrición
- Otras enfermedades que influyen en el estado inmunitario
- Dotación genética del individuo
- Edad

Los virus codifican actividades **(factores de virulencia)** que potencian la eficacia de la multiplicación vírica, la transmisión vírica, el acceso y la unión del virus al tejido diana, o la capacidad del virus de escapar de las defensas del huésped y la respuesta inmunitaria (v. cap. 10). Es posible que estas actividades no sean esenciales para el crecimiento del virus en cultivo tisular, pero son necesarias para la patogenia o la supervivencia del virus dentro del huésped. La pérdida de estos factores de virulencia da lugar a una **atenuación** del virus. Muchas vacunas víricas vivas son cepas de virus atenuados.

La exposición de este capítulo se centra en la enfermedad vírica celular (citopatogenia), del huésped (mecanismos de la enfermedad) y de la población (epidemiología y control). La respuesta inmunitaria antivírica se explica tanto en este capítulo como en el capítulo 10.

Etapas básicas de la enfermedad vírica

La enfermedad vírica del organismo evolucionará por etapas definidas, del mismo modo que la replicación vírica en la célula (fig. 37.1A). Estas etapas se describen en el cuadro 37.2.

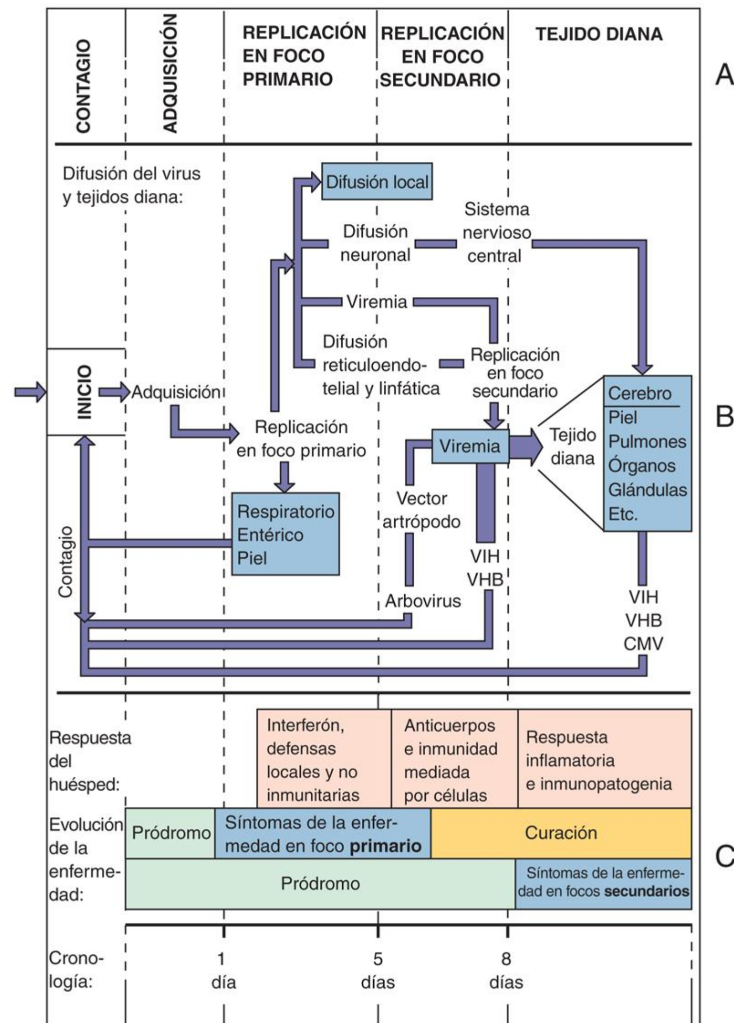


FIG. 37.1 (A) Fases de una infección vírica. El virus es liberado por un individuo y adquirido por otro, se replica e inicia una infección primaria en el sitio de entrada. Dependiendo del tipo específico de virus, el patógeno puede extenderse a otras zonas del organismo y finalmente al tejido diana característico de la enfermedad. (B) El ciclo empieza con la adquisición, tal como se ha indicado, y continúa hasta la liberación de nuevos virus. El grosor de la flecha indica el grado de amplificación del inóculo vírico inicial durante la replicación. Los cuadros indican un foco o causa de los síntomas. (C) Evolución cronológica de la infección vírica. La evolución temporal de los síntomas y la respuesta inmunitaria guardan relación con la fase de la infección vírica y dependen de si el virus provoca síntomas en el foco principal o solamente tras la diseminación a otros focos (secundarios). *CMV,* citomegalovirus; *VHB,* virus de la hepatitis B; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 37.2 Evolución de la enfermedad vírica

1. **Adquisición** (entrada en el huésped).
2. Inicio de la infección en el foco primario.
3. Activación de las protecciones innatas.
4. **Período de incubación,** cuando el virus se amplifica y puede diseminarse a una localización secundaria.
5. Replicación en el **tejido diana,** la cual causa los signos patológicos característicos.
6. **Respuestas inmunitarias** que limitan y participan (inmunopatogenia) en la enfermedad.
7. Producción vírica en un tejido que libera el virus a otras personas para **contagiarlas.**
8. **Resolución** o **infección persistente/enfermedad crónica.**

El período de incubación puede desarrollarse sin sintomatología **(asintomático)** o bien producir síntomas precoces inespecíficos, inducidos por citocinas, como fiebre, cefalea o dolor corporal, que se denominan **pródromos.** A menudo la infección vírica se resuelve de modo asintomático por las defensas innatas del huésped. Los síntomas de la enfermedad están provocados por el daño tisular y los efectos sistémicos asociados a la actividad del virus, y por el sistema inmunitario. Estos síntomas pueden continuar durante la **convalecencia,** mientras el organismo repara los daños. Normalmente, el individuo desarrolla una respuesta inmunitaria de memoria para su protección futura contra acciones similares de ese virus.

Infección del tejido diana

El virus **penetra en el organismo** a través de interrupciones de la barrera de la piel (cortes, mordeduras e inyecciones) o las membranas mucosas epiteliales que revisten los orificios del organismo (ojos, aparato respiratorio, boca, genitales y aparato digestivo). La piel es una excelente barrera contra la infección. Los orificios están protegidos por lágrimas, mucosidad, epitelio ciliado, ácido del estómago, bilis e inmunoglobulina (Ig) A. *Probablemente la vía de infección vírica más frecuente sea la inhalación.*

Cuando entra en el organismo, el virus se multiplica en las células que expresan los receptores víricos y están dotadas de la infraestructura biosintética adecuada. Muchos virus inician la infección en la mucosa oral o las vías respiratorias superiores. La multiplicación vírica en el foco primario puede ir acompañada de signos patológicos. Los virus pueden multiplicarse y permanecer en el foco primario, pueden diseminarse hacia otros tejidos a través del torrente circulatorio o en el interior de los fagocitos mononucleares y los linfocitos, o pueden diseminarse a través de las neuronas (v. fig. 37.1B).

La circulación sanguínea y el sistema linfático son los principales medios de transferencia vírica en el organismo. El virus llega hasta ellos después de dañar los tejidos mediante fagocitosis, o al ser transportado a través de las células mucoepiteliales de la bucofaringe, el aparato digestivo, la vagina o el ano. Algunos virus entéricos (picornavirus y reovirus) se unen a los receptores de las células M que trasladan el virus a las placas de Peyer subyacentes del sistema linfático.

La presencia del virus en la sangre se denomina **viremia.** El virus puede estar libre en el plasma o puede ir unido a alguna célula, como los linfocitos o los macrófagos. Los virus capturados por los macrófagos fagocitarios pueden ser inactivados, multiplicarse o ser transmitidos a otros tejidos. La multiplicación del virus en los macrófagos, el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos, el pulmón o el hígado puede hacer que la infección se amplíe e inicie una **viremia secundaria.** En muchos casos, una viremia secundaria precede a la entrada del virus en el **tejido diana** (p. ej., hígado, cerebro, piel) y a la manifestación de los síntomas característicos.

Los virus pueden invadir el sistema nervioso central o el cerebro: 1) desde la circulación sanguínea (p. ej., virus de la arboencefalitis), 2) desde las meninges o el líquido cefalorraquídeo infectados, 3) mediante la migración de macrófagos infectados o 4) mediante la infección de neuronas periféricas y sensoriales (olfativas). Las meninges son accesibles a muchos de los virus diseminados por viremia, que también pueden tener acceso a las neuronas. Los virus del herpes simple, la varicela-zóster y la rabia infectan inicialmente el epitelio mucoso, la piel o el músculo, y después la neurona periférica que los inerva, la cual transporta el virus hasta el sistema nervioso central o el cerebro.

Patogenia vírica

Citopatogenia

Los cuatro posibles resultados de la infección de una célula por un virus son los siguientes (cuadro 37.3; tabla 37.1):

1. Fracaso de la infección (infección abortiva).
2. Muerte celular (infección lítica).
3. Infección sin destrucción celular (infección persistente).
4. Replicación sin muerte celular, pero con inmortalización de la célula.
5. Presencia de virus sin producción viral pero con posibilidad de que se produzca una reactivación (infección recurrente-latente).

Cuadro 37.3 Determinantes de la patogenia vírica

Interacción del virus con el tejido diana

Acceso del virus al tejido diana

Estabilidad del virus en el organismo

Temperatura
Ácido y bilis del tubo digestivo

Capacidad para atravesar las células epiteliales de la piel o las mucosas (p. ej., atravesar el tubo digestivo hasta llegar a la circulación sanguínea)
Capacidad para establecer una viremia
Capacidad de diseminación a través del sistema reticuloendotelial
Tejido diana

Especificidad de las proteínas víricas de adherencia
Expresión de receptores específicos del tejido

Actividad citopatológica del virus

Eficacia de la multiplicación vírica dentro de la célula

Temperatura idónea para la replicación
Permisividad de la célula ante la replicación

Proteínas víricas citotóxicas
Inhibición de la síntesis celular de macromoléculas
Acumulación de proteínas y estructuras víricas (cuerpos de inclusión)
Alteración del metabolismo celular (p. ej., inmortalización celular)

Respuestas protectoras del huésped

Respuestas antivíricas no específicas de antígeno

Interferón y citocinas
Linfocitos citolíticos naturales y macrófagos

Respuestas inmunitarias específicas de antígeno

Respuestas de linfocitos T
Respuestas humorales

Mecanismos víricos de evasión de las respuestas inmunitarias

Inmunopatología

Interferón y citocinas: síntomas sistémicos de tipo gripal
Respuestas de linfocitos T: citólisis, inflamación
Anticuerpos: complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, inmunocomplejos
Otras respuestas inflamatorias

Tabla 37.1

Tipos de infecciones víricas celulares

Tipo	Producción de virus	Destino de la célula
Abortiva	–	Ningún efecto
Citolítica	+	Muerte
Persistente		
Productiva	+	Envejecimiento
Latente	–	Ningún efecto
Transformadora		
Virus ADN	–	Inmortalización
Retrovirus	+	Inmortalización

Las infecciones persistentes pueden ser: 1) **crónicas** (no líticas, productivas); 2) **latentes** (síntesis limitada de macromoléculas víricas pero no hay síntesis vírica); 3) **recurrentes** (períodos de latencia seguidos de producción vírica), o 4) **transformadoras** (inmortalizadoras).

La naturaleza de la infección está determinada por las características tanto del virus como de la célula huésped. Los mutantes víricos que provocan infecciones abortivas no se multiplican y, por tanto, desaparecen. Una **célula no permisiva** puede carecer de un receptor, de una ruta enzimática importante o de un activador de transcripción, o expresar un mecanismo antivírico que no admita la replicación de un tipo concreto o cepa de virus. Por ejemplo, las neuronas y las células que no crecen no tienen la maquinaria ni los sustratos para la replicación de algunos virus de ácido desoxirribonucleico (ADN). Estas células también pueden limitar la síntesis de proteínas virales mediante la fosforilación del factor-2α de iniciación de la elongación (eIF-2α) para evitar la unión de los ribosomas a la caperuza 5′ del ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Esta protección es activada por la gran cantidad de síntesis proteica necesaria para la producción de virus (respuesta de proteínas no plegadas) o para su activación por el estado antiviral inducido por el interferón (IFN) α, IFN-β o IFN-λ. Los herpesvirus y algunos otros virus evitan este mecanismo mediante la inhibición de la enzima fosforiladora (proteína cinasa R) o mediante la activación de una fosfatasa de proteínas celular que elimina los fosfatos en eIF-2α. Otro ejemplo sería APOBEC3, una enzima que determina la inactivación por hipermutación del ADN complementario de los retrovirus. Este es un mecanismo para restringir el crecimiento de los numerosos retrovirus endógenos que forman parte del cromosoma humano. La proteína factor de infectividad viral (Vif) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) supera este bloqueo induciendo la degradación de APOBEC3.

Una **célula permisiva** proporciona la infraestructura biosintética para llevar a cabo el ciclo reproductor completo del virus. Una **célula semipermisiva** puede ser muy ineficaz o puede realizar algunos de los pasos de la multiplicación vírica, pero no todos.

Infecciones líticas

Se produce una infección lítica cuando la replicación del virus comporta la destrucción de la célula diana. Algunos virus dañan la célula e impiden la reparación celular al inhibir la síntesis de las macromoléculas celulares o sintetizar enzimas de degradación y proteínas tóxicas. Por ejemplo, el VHS y otros virus producen proteínas que inhiben la síntesis del ADN y el ARNm celulares y sintetizan otras proteínas que degradan el ADN de la célula huésped con el fin de obtener sustratos necesarios para la replicación del genoma vírico. La síntesis proteica celular se puede inhibir activamente (p. ej., el virus de la polio inhibe la traducción del ARNm celular con cabeza en el extremo 5′) o bien de manera pasiva (p. ej., mediante la producción de abundante ARNm vírico que compite con éxito por los ribosomas) (v. cap. 36).

La replicación del virus y la acumulación de componentes y progenie víricas en la célula pueden destruir la estructura y su función, o los lisosomas, para provocar la muerte celular. La expresión de los antígenos víricos en la superficie celular y la alteración del citoesqueleto pueden modificar las interacciones intercelulares y el aspecto de las células, transformándolas en objetivo de la citólisis inmunitaria. Los ácidos nucleicos virales citoplasmáticos pueden activar receptores de patrones moleculares asociados del patógeno que activan respuestas de inflamasomas, citocinas e interferón, que pueden limitar la replicación del virus.

La infección vírica o la respuesta inmunitaria citolítica pueden inducir la **apoptosis** de la célula infectada. La apoptosis es una serie de cambios preestablecidos que cuando se desencadenan provocan el suicidio celular. Este proceso puede facilitar la liberación del virus desde la célula, aunque también limita la cantidad de virus producido al destruir la «fábrica» de virus. En consecuencia, *muchos virus (p. ej., herpesvirus, adenovirus, virus de la hepatitis C [VHC]) codifican métodos para inhibir la apoptosis.*

La expresión en la superficie celular de las glucoproteínas de algunos paramixovirus, herpesvirus y retrovirus provoca la fusión de las células vecinas para dar lugar a **células gigantes multinucleadas** denominadas **sincitios.** La formación de sincitios permite que la infección vírica se propague de una célula a otra y eluda la detección de los anticuerpos. Los sincitios pueden ser frágiles y vulnerables a procesos de lisis. La formación de sincitios que tiene lugar en la infección por el VIH también provoca la muerte de las células.

Algunas infecciones víricas provocan citólisis o cambios característicos en el aspecto y las propiedades de la célula diana, lo que se denomina **efecto citopatológico (ECP)**. Los efectos sobre la célula pueden deberse a que el virus asume el control de la síntesis de macromoléculas, a acumulación de proteínas o partículas virales, a modificación o rotura de estructuras celulares o a manipulación de funciones celulares (tabla 37.2). Por ejemplo, pueden aparecer anomalías cromosómicas y degradación que se pueden detectar mediante tinciones histológicas (p. ej., formación de anillos de cromatina marginales en la membrana nuclear de células infectadas por VHS y adenovirus). Además, pueden aparecer estructuras nuevas que se pueden teñir, denominadas **cuerpos de inclusión,** en el núcleo o en el citoplasma. Estas estructuras pueden formarse como consecuencia de cambios inducidos por el virus en la membrana o en la estructura cromosómica, o bien representar los lugares de replicación vírica o la acumulación de cápsides víricas. Debido a que la naturaleza y localización de estos cuerpos de inclusión son características de cada infección vírica, su detección facilita el diagnóstico de laboratorio (v. tabla 37.2). La infección vírica también puede provocar la vacuolización o el redondeamiento de las células y otros cambios histológicos inespecíficos propios de células enfermas.

Tabla 37.2

Mecanismos de citopatogenia vírica

Mecanismos	Ejemplos
Inhibición de la síntesis proteica celular	Virus de la polio, VHS, togavirus, poxvirus
Inhibición y degradación del ADN celular	Herpesvirus
Alteración de la estructura de la membrana celular	Virus con envoltura
Inserción de glucoproteínas virales en la membrana celular	Todos los virus con envoltura
Formación de sincitios	VHS, virus de la varicela-zóster, paramixovirus, virus de la inmunodeficiencia humana
Alteración del citoesqueleto	Virus sin envoltura (acumulación), VHS
Permeabilidad	Togavirus, herpesvirus
Toxicidad de los componentes del virión	Fibras de los adenovirus, proteína NSP4 de los reovirus
Cuerpos de inclusión	
Corpúsculos de Negri (intracitoplasmáticos)	Rabia
Intranucleares basófilos («ojo de búho»)	Citomegalovirus (células aumentadas de tamaño), adenovirus
Cowdry de tipo A (intranuclear)	VHS, virus de la panencefalitis esclerosante subaguda (sarampión)
Acidófilos intracitoplasmáticos	Poxvirus
Acidófilos citoplasmáticos perinucleares	Reovirus

VHS, virus del herpes simple.

Infecciones no líticas

Una **infección persistente** se da en cualquier célula infectada que no muera como consecuencia de la actividad del virus. Algunos virus provocan una infección productiva persistente debido a su gradual liberación de la célula mediante exocitosis o por gemación (virus con envoltura) de la membrana plasmática. Teniendo en cuenta su condición de parásito, el virus no quiere destruir la célula porque cuanto más tiempo sobreviva la célula, más tiempo permanecerá el virus en el organismo y más virus serán producidos, que podrán propagarse a otras células o individuos.

Una **infección latente** puede ser consecuencia de la acción de un virus ADN que esté infectando una célula que restringe o carece de la infraestructura necesaria para transcribir todos los genes víricos, o de un virus que puede codificar funciones que suprimen la replicación viral (p. ej., citomegalovirus) para extender su parasitismo. Es posible que los factores de transcripción específicos requeridos por este virus tan solo se expresen en algunos tejidos específicos, en células en crecimiento (pero no en células en reposo) o tras una inducción por hormonas o citocinas. Por ejemplo, el VHS establece una infección latente en las neuronas que no expresan los factores nucleares necesarios para transcribir los genes víricos precoces inmediatos, pero el estrés y otros estímulos pueden activar la replicación vírica.

Virus oncogénicos

Algunos virus ADN y retrovirus establecen infecciones persistentes que también pueden estimular una proliferación celular descontrolada y provocar la **transformación** o **inmortalización** de la célula (fig. 37.2). *Las características de las células transformadas incluyen un crecimiento continuado sin envejecimiento, alteraciones en la morfología y el metabolismo celulares, incremento de la tasa de crecimiento celular y transporte de azúcares, pérdida de la inhibición del crecimiento por contacto celular y capacidad de desarrollarse en una suspensión o acumularse en focos cuando crecen en agar semisólido.*

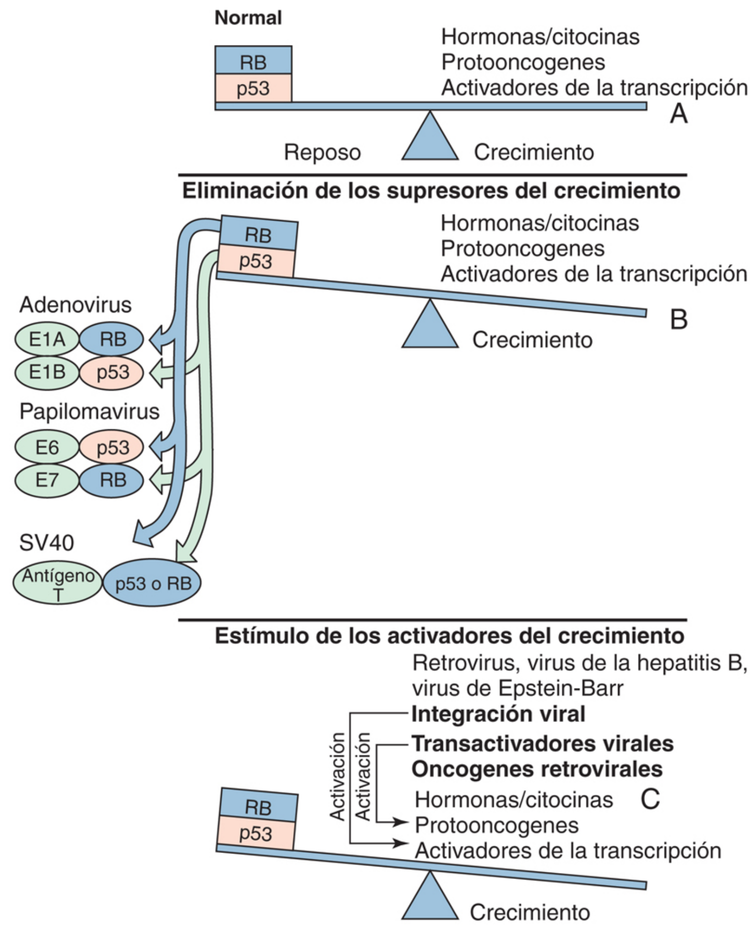


FIG. 37.2 Mecanismos víricos de transformación e inmortalización. El crecimiento celular se controla (A) manteniendo un equilibrio entre los activadores del crecimiento externos e internos (aceleradores) y los supresores del crecimiento, como la proteína p53 y el producto del gen del retinoblastoma *(RB)* (frenos). Los virus oncogénicos alteran el equilibrio eliminando los frenos (B) o reforzando el efecto de los aceleradores (C).

Existen distintos virus **oncogénicos** que tienen diferentes mecanismos para inmortalizar las células. Los virus inmortalizan las células: 1) estimulando el crecimiento o proporcionando genes que lo estimulan; 2) eliminando los mecanismos de freno inherentes que limitan la síntesis del ADN y el crecimiento celular; 3) evitando la apoptosis, o 4) aportando o induciendo citocinas estimulantes del crecimiento. La inmortalización por efecto de los virus ADN se produce en células semipermisivas que solamente expresan genes víricos seleccionados pero no producen virus. La síntesis de ADN vírico, ARNm tardío, proteínas tardías o virus puede provocar la muerte celular e impedir la inmortalización. La mayoría de virus ADN oncogénicos se integran en el cromosoma de la célula huésped. Los papilomavirus, los virus SV40 y los adenovirus codifican proteínas que se unen e inactivan las proteínas reguladoras del crecimiento celular, como la p53 y el producto del gen retinoblastoma, lo que elimina las restricciones a la proliferación celular. La pérdida de la p53 también vuelve la célula más sensible a la mutación. El virus de Epstein-Barr inmortaliza los linfocitos B estimulando el crecimiento celular (en forma de mitógeno de linfocitos B) y evitando la muerte celular programada (apoptosis).

Los retrovirus (virus ARN) usan tres mecanismos para la inmortalización u oncogenia. Algunos oncovirus codifican proteínas **oncogénicas** (p. ej., SIS, RAS, SRC, MOS, MYC, JUN, FOS), que son casi idénticas a las proteínas celulares involucradas en el control del crecimiento celular (p. ej., componentes de una cascada de señales de factor de crecimiento [receptores, proteínas G, proteína cinasas] o factores de transcripción reguladores del crecimiento). La sobreproducción o la alteración de la función de estos productos oncogénicos estimulan la proliferación celular. Este tipo de virus oncogénicos provoca la aparición de tumores de crecimiento *rápido. Sin embargo, no se ha identificado ningún retrovirus humano de este tipo.*

El **virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1 (VLTH-1),** el único retrovirus oncogénico humano identificado, utiliza mecanismos más sutiles de leucemogenia. Codifica una proteína **(TAX)** que **transactiva** la expresión genética, incluyendo genes de citocinas estimuladoras del crecimiento (p. ej., interleucina [IL] 2). Esto constituye dos mecanismos de la oncogenia. El tercer mecanismo es la integración del VLTH-1 en la proximidad de un gen estimulador del crecimiento celular, que también puede originar su activación por las potentes secuencias víricas potenciadoras y promotoras presentes en ambos extremos del genoma vírico (secuencias de repetición terminal larga). *Las leucemias asociadas a VLTH-1* ***se desarrollan lentamente*** *y aparecen entre 20 y 30 años después de la infección.* Los retrovirus continúan fabricando partículas víricas en las células inmortalizadas o transformadas.

Algunos virus pueden poner en marcha de manera indirecta la formación de tumores. Los virus de la hepatitis B (VHB) y VHC pueden tener mecanismos de oncogenia directa; sin embargo, ambos virus establecen infecciones persistentes que producen inflamación y que precisan una significativa reparación tisular. La inflamación y la estimulación continua de la proliferación celular y los procesos de reparación que se producen en el hígado pueden estimular la aparición de mutaciones que dan lugar a la formación de tumores. El virus del herpes humano 8 (VHH-8) promueve el desarrollo del sarcoma de Kaposi mediante citocinas estimuladoras del crecimiento codificadas en su genoma; esta enfermedad afecta con una mayor frecuencia a pacientes inmunodeprimidos, como los que padecen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

La transformación vírica es el primer paso, pero generalmente no basta para provocar la oncogenia y la formación de tumores. En lugar de ello, las células inmortalizadas tienen una mayor probabilidad de acumular otras mutaciones o sufrir reorganizaciones cromosómicas generadoras de tumores a lo largo del tiempo. Las células inmortalizadas también pueden ser más sensibles a los cofactores y los promotores tumorales (p. ej., ésteres del forbol, butirato), los cuales estimulan la aparición de tumores. Aproximadamente, el 15% de los casos de cáncer en el ser humano se puede relacionar con virus oncogénicos, como el VLTH-1, el VHB y el VHC, papilomavirus humanos de alto riesgo, el VHH-8 y el virus de Epstein-Barr.

Defensas del HUÉSPED contra la infección vírica

Los objetivos últimos de las respuestas antivirales innatas e inmunitarias del huésped son prevenir la entrada y la diseminación y eliminar el virus y las células que lo albergan o replican **(resolución).** La respuesta inmunitaria es la mejor y, en la mayoría de los casos, la única forma de controlar las infecciones virales. Los interferones y los linfocitos T citotóxicos parecen haber evolucionado de forma principal como mecanismos de defensa antiviral. Las respuestas inmunitarias innatas, humorales y celulares son importantes en la inmunidad antiviral. Cuanto más tiempo se replique el virus en el cuerpo, mayor será la diseminación de la infección y más intensa debe ser la respuesta inmunitaria necesaria para controlar la infección y mayor será el potencial de inmunopatogenia. En el capítulo 10 se describe de forma detallada la respuesta inmunitaria antiviral.

La piel representa la mejor barrera contra la infección. Los orificios corporales (p. ej., boca, ojos, oídos, nariz y ano) están protegidos por el epitelio mucoso ciliado, las lágrimas, el ácido gástrico y la bilis en el aparato digestivo y la secreción de IgA. Cuando el virus consigue atravesar estas barreras naturales, activa las **defensas del huésped inespecíficas (innatas)** (p. ej., fiebre, interferón, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales [NK]), que tratan de limitar y controlar la replicación y diseminación local del virus. En el caso de las infecciones bacterianas, la respuesta innata es desencadenada por las células infectadas, o contra células infectadas, y la respuesta inicial probablemente se encuentre mediada por el interferón y las citocinas, que inducen síntomas seudogripales, más que por una respuesta inflamatoria mediada por el complemento y los neutrófilos. Las moléculas virales, como el ARN bicatenario (que es el elemento intermedio en la replicación de los virus ARN), algunas formas de ADN y ARN monocatenario y algunas glucoproteínas virales, activan la producción de interferones de tipos I y III (v. cuadro 10.4) y las respuestas celulares innatas mediante la interacción con receptores citoplasmáticos o receptores tipo Toll en los endosomas. *Las respuestas innatas evitan que la mayoría de las infecciones víricas causen enfermedades.*

Las **respuestas inmunitarias específicas contra el antígeno** (v. cuadro 10.3) tardan varios días en activarse y resultar eficaces. El objetivo de estas respuestas protectoras es resolver la infección mediante la eliminación de todos los virus infecciosos y las células infectadas por virus del organismo. *Los* ***anticuerpos*** *son eficaces contra los virus extracelulares y pueden bastar para controlar los virus citolíticos, dado que la replicación vírica eliminará la fábrica de viriones del interior de la célula infectada. Los anticuerpos llevan a cabo una función clave para controlar la diseminación vírica a los tejidos diana por viremia. La* ***inmunidad celular*** *es necesaria para la lisis de la célula diana en el caso de las* ***infecciones por virus no citolíticos*** *(p. ej., virus de la hepatitis A) y las infecciones provocadas por* ***virus con envoltura.***

La inmunidad previa puede no evitar los estadios iniciales de la infección, pero en la mayoría de los casos previene la progresión de la enfermedad. Las respuestas mediadas por células resultan más eficaces para limitar la diseminación local del virus y los anticuerpos séricos pueden prevenir la diseminación virémica del virus al tejido diana para impedir la presentación característica de la enfermedad. Las respuestas inmunitarias de memoria pueden ser generadas por infecciones previas o por vacunación.

Muchos virus, en especial los de mayor tamaño, disponen de mecanismos para eludir uno o más aspectos del control inmunitario (v. tabla 10.3). Estos mecanismos son la prevención de la acción del interferón, la modificación de los antígenos virales, la diseminación mediante transmisión intercelular para escapar de los anticuerpos y la supresión de la presentación de antígenos y la función linfocitaria. El VHS logra mantener la síntesis de proteínas y la replicación de los viriones al eludir las consecuencias del estado antivírico inducido por IFN-α e IFN-β. La inhibición de la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I por parte de los citomegalovirus y los adenovirus impide la destrucción de la célula infectada por los linfocitos T. La variación antigénica que tiene lugar a lo largo del tiempo (deriva y salto antigénicos) en el virus de la gripe o durante la vida del sujeto infectado por el VIH limita la eficacia antivírica de la respuesta humoral. La incapacidad de resolver la infección puede ocasionar una infección persistente, una enfermedad crónica y la muerte del paciente.

Inmunopatología

La hipersensibilidad y las reacciones inflamatorias iniciadas por la inmunidad antivírica pueden ser la causa principal de las manifestaciones patológicas y los síntomas de la enfermedad vírica (tabla 37.3). Las respuestas iniciales al virus y a la infección vírica (p. ej., el interferón y las citocinas) pueden provocar una reacción inflamatoria local y respuestas sistémicas. Por ejemplo, el interferón y las citocinas estimulan **síntomas sistémicos semejantes a los de la gripe** (p. ej., fiebre, malestar, cefalea), que suelen asociarse a las infecciones víricas respiratorias y viremias (p. ej., virus de las arboencefalitis). Frecuentemente, estos síntomas durante la fase virémica preceden **(pródromo)** a los síntomas característicos de la infección vírica. Algunas infecciones víricas inducen una respuesta intensa de citocinas (tormenta de citocinas) que puede desregular las respuestas inmunitarias y desencadenar enfermedades autoinmunitarias en los pacientes predispuestos genéticamente. Más adelante, los complejos inmunitarios y la activación del complemento (vía clásica), la hipersensibilidad de tipo IV inducida por los linfocitos T CD4 y la acción citolítica de los linfocitos T CD8 pueden provocar daños tisulares. A menudo estas acciones estimulan la infiltración de neutrófilos y un daño celular adicional.

Tabla 37.3

Inmunopatogenia vírica

Inmunopatogenia	Mediadores inmunitarios	Ejemplos
Síntomas de tipo gripal	Interferón, citocinas	Virus respiratorios, arbovirus (virus inductores de viremia)
Inflamación e hipersensibilidad de tipo IV	Linfocitos T, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares	Virus con envoltura
Enfermedad por inmunocomplejos	Anticuerpo, complemento	Virus de la hepatitis B, rubéola
Enfermedad hemorrágica	Linfocitos T, anticuerpo, complemento	Fiebre amarilla, dengue, fiebre de Lassa, virus del Ébola
Citólisis postinfección	Linfocitos T	Virus con envoltura (p. ej., encefalitis postsarampión)
Tormenta de citocinas	Células presentadoras de antígenos, linfocitos T, citocinas	Virus con envoltura y otros virus
Inmunodepresión	Linfocitos T, macrófagos, células dendríticas	Virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus del sarampión, virus de la gripe

La respuesta inflamatoria iniciada por la inmunidad celular es difícil de controlar y provoca destrucción tisular. Las infecciones por virus con envoltura, en particular, inducen respuestas inmunitarias de tipo celular que suelen producir cuadros inmunopatológicos más extensos. Por ejemplo, los clásicos síntomas de sarampión, parotiditis y los virus de la hepatitis son consecuencia principalmente de **respuestas inflamatorias inducidas por los linfocitos T,** en mayor medida que a los efectos citopatológicos del virus. La presencia de grandes cantidades de antígeno y anticuerpo en la sangre durante la viremia o las infecciones crónicas (p. ej., infección por el VHB) puede desencadenar **reacciones de hipersensibilidad clásicas por inmunocomplejos de tipo III.** Estos

inmunocomplejos pueden activar el sistema de complemento y desencadenar respuestas inflamatorias y destrucción tisular. Estos inmunocomplejos suelen acumularse en el riñón, donde provocan glomerulonefritis.

En el caso del dengue, la inmunidad parcial contra un virus similar, o, en el caso del sarampión, contra un virus inactivado, puede provocar una respuesta más intensa por parte del huésped y una enfermedad más grave tras una ulterior exposición a un virus similar o virulento. Esto se debe a que las respuestas específicas de antígeno de los linfocitos T y de los anticuerpos están reforzadas y provocan daños significativos, inflamatorios y de hipersensibilidad en las células endoteliales infectadas **(fiebre hemorrágica del dengue)** o de la piel y el pulmón **(sarampión atípico).** Además, los anticuerpos no neutralizantes pueden facilitar la captación a través de receptores Fc de los virus del dengue y de la fiebre amarilla por los macrófagos, en los que se pueden replicar.

Generalmente, los niños tienen una respuesta inmunitaria celular menos activa (p. ej., linfocitos NK) que los adultos y, por tanto, suelen presentar una sintomatología más leve durante las infecciones por algunos virus (p. ej., virus del sarampión, de la parotiditis, de Epstein-Barr y de la varicela-zóster). Sin embargo, en el caso del VHB, una sintomatología leve o la ausencia de síntomas se corresponden con la incapacidad de eliminar la infección, lo que da lugar a un proceso crónico.

Enfermedad vírica

La **susceptibilidad** relativa de un individuo y la **gravedad** de la enfermedad dependen de los siguientes factores:

1. El mecanismo de exposición y la localización de la infección.
2. El estado inmunitario, la edad y el estado general de salud del sujeto.
3. La dosis vírica.
4. La genética del virus y del huésped.

Sin embargo, una vez que el huésped ha contraído la infección, es probable que los principales factores que determinan si la infección vírica provocará una enfermedad posiblemente mortal, un cuadro benigno o ninguna sintomatología en absoluto sean el estado inmunitario y la competencia inmunológica del huésped.

Las fases de la enfermedad vírica se presentan en la figura 37.1C. Durante el **período de incubación,** el virus se multiplica, pero no ha alcanzado el tejido diana ni provocado el daño suficiente como para dar lugar a un estado patológico. *El período de incubación es relativamente corto cuando el foco primario de la infección es el tejido diana y se producen los síntomas característicos de la enfermedad. Los virus que deben diseminarse a otras localizaciones corporales y amplificarse antes de alcanzar el tejido diana presentan unos períodos de incubación más prolongados.* Durante el **pródromo** pueden aparecer síntomas inespecíficos o similares a los de la gripe, los cuales preceden a los síntomas característicos de la enfermedad. En la tabla 37.4 se detallan los períodos de incubación de muchas infecciones víricas habituales. Las enfermedades víricas específicas se tratan en los capítulos siguientes y se revisan en el capítulo 38.

Tabla 37.4

Períodos de incubación de las infecciones víricas habituales

Enfermedad	Período de incubación (días)[a]
Gripe	1-2
Resfriado común	1-3
Herpes simple	2-8
Bronquiolitis, tos ferina	3-5
Enfermedad respiratoria aguda (adenovirus)	5-7
Dengue	5-8
Enterovirus	6-12
Poliomielitis	5-20
Sarampión	9-12
Viruela	12-14
Varicela	13-17
Parotiditis	16-20
Rubéola	17-20

Mononucleosis	30-50
Hepatitis A	15-40
Hepatitis B	50-150
Rabia	30-100+
Papiloma (verrugas)	50-150
VIH	1-15 años
Sida	1-10 años

[a] Hasta la primera aparición de síntomas de pródromo. Es posible que los signos diagnósticos (p. ej., erupción, parálisis) no aparezcan hasta 2-4 días después.

Modificada de White, D.O., Fenner, F., 1986. *Medical Virology*, third ed. Academic, New York, NY.

La naturaleza y la gravedad de los síntomas de una enfermedad vírica están relacionados con la función del tejido diana infectado (p. ej., hígado, hepatitis; cerebro, encefalitis) y la magnitud de la respuesta inmunopatológica provocada por la infección. Se producen **infecciones inaparentes** cuando: 1) el tejido infectado no sufre daños; 2) la infección se controla antes de que el virus alcance el tejido diana; 3) el tejido diana es sustituible; 4) el tejido diana se repara rápidamente, o 5) la magnitud del daño es inferior al umbral funcional de ese tejido en concreto. Por ejemplo, muchas infecciones cerebrales son inaparentes o se encuentran por debajo del umbral de una pérdida grave de función, aunque si se produce una encefalitis, la pérdida de función llega a ser significativa. El huésped fabrica anticuerpos específicos para el virus a pesar de la ausencia de sintomatología. *Las infecciones inaparentes o asintomáticas son las fuentes principales de contagio.*

Las infecciones víricas pueden provocar una **enfermedad aguda** o **crónica (infección persistente).** La capacidad y velocidad con la que el sistema inmunitario de una persona controla y elimina una infección vírica suele determinar si se producirá una enfermedad aguda o crónica, así como la gravedad de los síntomas (fig. 37-3). El episodio agudo de una infección persistente puede ser asintomático (poliomavirus JC), provocar síntomas similares (varicela y zóster) o distintos (VIH: infección aguda frente a sida) de los de la enfermedad aguda en una fase posterior de la vida del individuo. Los **virus lentos** y los **priones** tienen períodos de incubación prolongados durante los cuales se acumula una cantidad suficiente de virus o de destrucción tisular antes de pasar a una fase de rápida progresión de los síntomas.

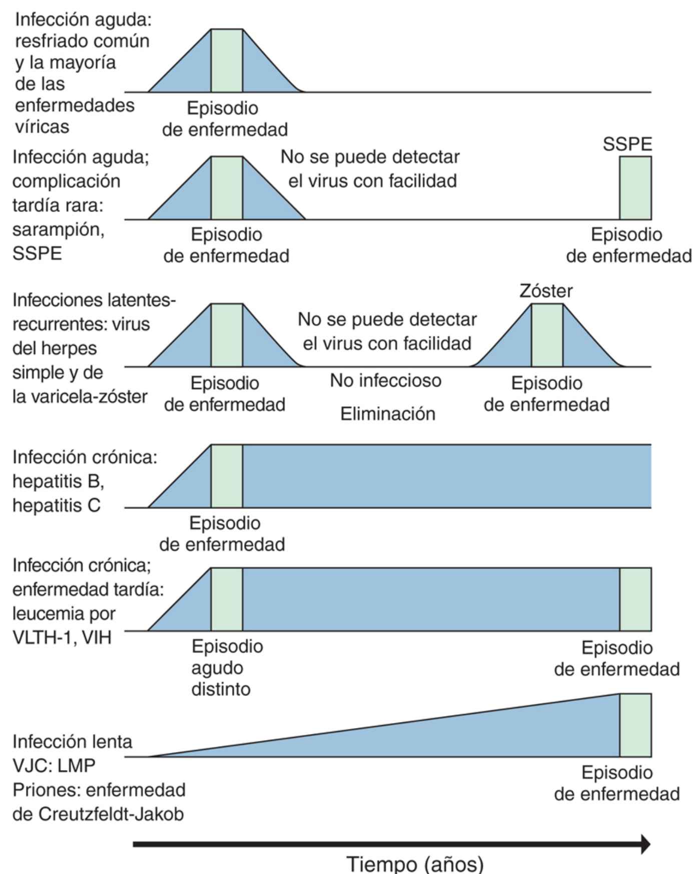


FIG. 37.3 Infección aguda y diversos tipos de infección persistente, como ilustran las enfermedades indicadas en la columna de la izquierda. El color *azul* representa la presencia del virus; el color *verde* indica un episodio de enfermedad. *LMP,* leucoencefalopatía multifocal progresiva; *SSPE,* panencefalitis esclerosante subaguda; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana; *VJC,* virus JC; *VLTH-1,* virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1. (Modificada de White, D.O., Fenner, F.J., 1986. *Medical Virology*, third ed. Academic, New York, NY.)

Epidemiología

La epidemiología estudia la difusión de la enfermedad a través de la población. La infección de una población es similar a la infección de un individuo, en el sentido de que el virus ha de extenderse a través de la población y se controla mediante la vacunación (cuadro 37.4). *Para subsistir, los virus deben continuar infectando nuevos huéspedes sensibles, inmunológicamente vírgenes.*

Cuadro 37.4 Epidemiología vírica[a]

Mecanismos de transmisión vírica[b]

Aerosoles
Comida, agua
Fómites (p. ej., tejidos, ropa)
Contacto directo con secreciones (p. ej., saliva, semen)
Contacto sexual, nacimiento
Transfusión de sangre o trasplante de órgano
Zoonosis (animales, insectos [arbovirus])
Genética (vertical) (p. ej., retrovirus)

Factores de la enfermedad y víricos que facilitan la transmisión

Estabilidad del virión en el medio ambiente (p. ej., secado, detergentes, temperatura)
Multiplicación y liberación del virus en gotas aerosolizadas y secreciones transmisibles (p. ej., saliva, semen)
Transmisión asintomática
Transitoriedad o ineficacia de la respuesta inmunitaria para controlar la reinfección o la recidiva

Factores de riesgo

Edad
Salud
Estado inmunitario
Profesión: contacto con agente o vector
Viajes
Estilo de vida
Niños en guarderías
Actividad sexual

Tamaño crítico de la comunidad

Población sensible, seronegativa

Geografía y estación

Presencia de cofactores o vectores en el entorno
Hábitat y estación de vectores artrópodos (mosquitos)
Jornada escolar: proximidad y hacinamiento
Época de calefacción doméstica

Modos de control

Cuarentena
Eliminación del vector
Inmunización/vacunación
Tratamiento
Educación

---

[a] Infección de una población en lugar de un individuo.
[b] Véase también la tabla 37.5.

Exposición

Los individuos están expuestos a los virus durante toda su vida. Sin embargo, determinadas situaciones, profesiones, estilos y condiciones de vida aumentan la probabilidad de que un individuo entre en contacto con determinados virus. Además, muchos virus son ubicuos. La exposición previa a los virus VHS-1, VHH-6, de la varicela-zóster, parvovirus B19, de Epstein-Barr y muchos virus respiratorios y entéricos se confirma en casi todos los niños pequeños o bien al comienzo de la edad adulta mediante la detección de la presencia de anticuerpos contra estos agentes víricos.

La higiene deficiente y el hacinamiento, así como las condiciones escolares y laborales, facilitan el contacto con los virus respiratorios y entéricos. Las escuelas infantiles son fuentes permanentes de infecciones víricas, especialmente de virus difundidos por las vías respiratoria y fecal-oral. Los viajes, los campamentos de verano y las profesiones que ponen en contacto a la población con un vector transmisor del virus (como mosquitos) someten a los individuos a un riesgo especial de infección por arbovirus y otras zoonosis. La promiscuidad sexual también facilita la difusión y el contagio de diversos virus. Los profesionales de la salud, como médicos, dentistas, enfermeros y técnicos, se exponen frecuentemente a virus respiratorios y de otro tipo, aunque su máximo riesgo lo representan los virus procedentes de sangre contaminada (VHB, VIH) o líquidos orgánicos (VHS).

Transmisión de los virus

Los virus se transmiten por contacto directo (incluido el contacto sexual), la inyección de líquidos contaminados o sangre, el trasplante de órganos y las vías respiratoria y fecal-oral (tabla 37.5). *La vía de transmisión dependerá del origen del virus (el tejido donde el virus se replica y se libera) y su capacidad para superar los obstáculos y las barreras del entorno y del organismo mientras se dirige al tejido diana*. Por ejemplo, los virus que se multiplican en el aparato respiratorio (p. ej., virus de la gripe A) se difunden a través de las gotas aerosolizadas, mientras que los virus entéricos (p. ej., picornavirus y reovirus) se transmiten por vía fecal-oral. El citomegalovirus se transmite casi siempre a través de las secreciones corporales, ya que infecta las células mucoepiteliales, secretoras y otras células de la piel, las glándulas secretoras, los pulmones, el hígado y otros órganos.

Tabla 37.5

Transmisión vírica

Modo	Ejemplos
Transmisión respiratoria	Paramixovirus, virus de la gripe, picornavirus, rinovirus, virus de la varicela-zóster, virus B19
Transmisión fecal-oral	Picornavirus, rotavirus, reovirus, norovirus, adenovirus
Contacto (lesiones, fómites)	VHS, rinovirus, poxvirus, adenovirus
Zoonosis (animales, insectos)	Togavirus (alfa), flavivirus, bunyavirus, orbivirus, arenavirus, hantavirus, virus de la rabia, virus de la gripe A, ectima contagioso (pústulas)
Transmisión por la sangre	VIH, VLTH-1, VHB, VHC, virus de la hepatitis delta, citomegalovirus
Contacto sexual	VHS, papilomavirus humano, virus del molusco contagioso, virus del Zika, VIH, VLTH-1, VHB, VHC
Transmisión maternoneonatal	Virus de la rubéola, citomegalovirus, virus B19, echovirus, VHS, virus de la varicela-zóster, VIH
Genética	Priones, retrovirus

VHB, virus de la hepatitis B; *VHC,* virus de la hepatitis C; *VHS,* virus del herpes simple; *VLTH-1,* virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1.

La presencia o ausencia de una envoltura en el virus es el principal determinante estructural del modo de transmisión vírica. Los **virus sin envoltura** (virus de cápside desnuda) pueden resistir el secado, los efectos de los detergentes y valores extremos de pH y temperatura, mientras que los virus con envoltura no suelen hacerlo (v. cuadro 36.4). Concretamente, la mayoría de los virus sin envoltura pueden resistir el ambiente ácido del estómago y el efecto detergente de la bilis intestinal, así como tratamientos con desinfectantes suaves y lavados insuficientes. Estos virus generalmente se transmiten por las vías respiratoria y fecal-oral, y a menudo se adquieren a partir de objetos contaminados **(fómites).** Por ejemplo, el virus de la hepatitis A es un picornavirus sin envoltura que se transmite por vía fecal-oral, y se adquiere a partir de agua, mariscos y alimentos contaminados. Los adenovirus y muchos otros virus sin envoltura se pueden difundir por contacto con fómites como pañuelos y juguetes.

A diferencia de los virus sin envoltura relativamente resistentes, los **virus con envoltura** son frágiles en comparación (v. cuadro 36.5). Para poder infectar a un huésped necesitan estar dotados de una cápsula intacta. Estos virus deben mantenerse húmedos y se difunden por: 1) gotas aerosolizadas, sangre, mucosidad, saliva o semen; 2) inyección, o 3) trasplantes de órganos. La mayoría de los virus con envoltura también son sensibles a los ácidos y a los detergentes, una característica que impide su transmisión por vía fecal-oral. Las excepciones las constituyen el VHB y los coronavirus.

Los animales y los insectos también pueden actuar como **vectores** difusores de la enfermedad vírica a otros animales y a las personas, incluso a otros escenarios. También pueden ser **reservorios** de los virus que mantienen y se replican en ellos. Las enfermedades víricas compartidas por animales o insectos y personas se denominan **zoonosis.** Por ejemplo, los mapaches, los zorros, los murciélagos, los perros y los gatos son reservorios y vectores del virus de la rabia. Los artrópodos (p. ej., los mosquitos, las garrapatas y los flebotomos) pueden actuar como vectores de togavirus, flavivirus, bunyavirus o reovirus. A menudo, estos virus se denominan **arbovirus** debido a que son transmitidos por artrópodos (del inglés, «*ar*thropod *bo*rne»). En el capítulo 52 se ofrece una descripción más detallada de los arbovirus. La mayoría de los arbovirus afecta a un amplio abanico de huéspedes y son capaces de multiplicarse en insectos, aves, anfibios y mamíferos específicos además del ser humano. Asimismo, los arbovirus deben provocar una viremia suficiente en el animal reservorio, de manera que el insecto pueda ingerir el virus cuando consuma la sangre del huésped.

Otros factores que pueden facilitar la transmisión de los virus son la posibilidad de una infección asintomática, las condiciones de hacinamiento, determinadas profesiones, ciertos estilos de vida, las escuelas infantiles y los viajes. Con respecto a la primera de estas condiciones, existen muchos virus (p. ej., VIH, virus de la varicela-zóster) que se eliminan antes de que aparezcan los síntomas, lo que hace muy difícil restringir su transmisión. Esta es una característica importante de las **enfermedades de transmisión sexual.** Los virus que provocan infecciones productivas persistentes (p. ej., citomegalovirus, VIH) constituyen un problema especial debido a que el individuo infectado constituye una fuente continua de virus que se pueden extender a sujetos inmunológicamente vírgenes. Los virus con muchos serotipos diferentes (rinovirus) o los capaces de modificar su antigenicidad (de la gripe y VIH) también encuentran rápidamente poblaciones inmunológicamente vírgenes.

Mantenimiento del virus en la población

La persistencia de un virus en una comunidad depende de la disponibilidad de un número crítico de personas sensibles inmunológicamente vírgenes (seronegativas). La eficacia de la transmisión del virus determina el tamaño de la población sensible necesaria para mantener el virus en la población. El sarampión se propaga si no está inmunizado solo el 5-10% de la población, lo cual incluye a los lactantes. La inmunización, obtenida de forma natural o por vacunación, confiere inmunidad de grupo y es la mejor forma de reducir el tamaño de la población sensible.

Edad

La edad de un individuo es un factor muy importante para determinar la sensibilidad a una infección vírica. Los lactantes, los niños, los adultos y los ancianos son sensibles a distintos virus y tienen distintas respuestas sintomáticas a la infección. Estas diferencias pueden ser el resultado de variaciones en el tamaño corporal, la capacidad de recuperación y, lo que es más importante, el estado inmunitario de los individuos de estos grupos de edad. Las diferencias en el estilo de vida, las costumbres, el entorno escolar y profesional a las diversas edades también determinan la exposición de la población a los virus.

Los lactantes y los niños adquieren una serie de enfermedades víricas respiratorias y exantematosas al primer contacto, porque son inmunológicamente vírgenes. Los lactantes son especialmente sensibles a cuadros más graves de infecciones respiratorias por paramixovirus y gastroenteritis, debido a su pequeño tamaño y sus necesidades fisiológicas (p. ej., nutrientes, agua, electrólitos). Sin embargo, generalmente los niños no desarrollan respuestas inmunopatológicas tan graves como los adultos, por lo que algunas enfermedades (virus del herpes) son más benignas en los niños.

Los lactantes y los niños adquieren una serie de enfermedades víricas respiratorias y exantematosas al primer contacto, porque son inmunológicamente vírgenes. Los lactantes son especialmente sensibles a cuadros más graves de infecciones respiratorias por paramixovirus y gastroenteritis, debido a su pequeño tamaño y sus necesidades fisiológicas (p. ej., nutrientes, agua, electrólitos). Sin embargo, generalmente los niños no desarrollan respuestas inmunopatológicas tan graves como los adultos, por lo que algunas enfermedades (virus del herpes) son más benignas en los niños.

Los ancianos son especialmente sensibles a sufrir nuevas infecciones víricas y a la reactivación de virus latentes. Puesto que su capacidad de iniciar una nueva respuesta inmunitaria, reparar tejidos dañados y recuperarse son menores, esta población es más sensible a las complicaciones asociadas a la infección y a los brotes de cepas nuevas del virus de la gripe A y B. Los ancianos también tienen una mayor tendencia a padecer zóster (herpes), una recurrencia del virus de la varicela-zóster, a consecuencia del declive de la respuesta inmunitaria específica con la edad.

Estado inmunitario

La competencia de la respuesta inmunitaria de un individuo y su historial inmunitario determinan con qué rapidez y eficacia se resuelve la infección, y también pueden determinar la gravedad de los síntomas. Una nueva exposición de un individuo con inmunidad previa normalmente da lugar a una enfermedad asintomática o leve, sin transmisión. Los individuos con un estado de inmunodepresión debido al sida, una neoplasia o un tratamiento inmunodepresor presentan un riesgo mayor de padecer enfermedades más graves durante la infección primaria (sarampión, vacuna) y tienen una mayor tendencia a padecer recidivas de infecciones por virus latentes (p. ej., virus del herpes, papovavirus).

Otros factores del huésped

El estado general de salud de un individuo desempeña un importante papel para determinar la competencia y la naturaleza de la respuesta inmunitaria y la capacidad de reparación del tejido enfermo. Una alimentación deficiente puede afectar al sistema inmunitario de un individuo y reducir su capacidad de regeneración tisular. La mortalidad por el sarampión es mucho mayor en individuos con déficit de vitamina A, debido posiblemente a la acción antiinflamatoria de la vitamina A. Las enfermedades y los tratamientos inmunodepresores pueden permitir que se produzca una replicación o recurrencia vírica y que pase inadvertida. La dotación genética de un individuo también ejerce una destacada función para determinar la respuesta de su sistema inmunitario a la infección vírica. Concretamente, las diferencias genéticas en los genes de respuesta inmunitaria, los genes de receptores víricos y otros locus genéticos afectan a la sensibilidad de un sujeto a una infección vírica, así como a la gravedad de la infección.

Consideraciones geográficas y estacionales

La distribución geográfica de un virus suele estar determinada por la existencia de los cofactores o vectores necesarios o de una población sensible inmunológicamente virgen. Por ejemplo, muchos de los arbovirus están limitados al nicho ecológico de sus vectores artrópodos. La enorme intensidad del transporte a nivel mundial está reduciendo muchas de las restricciones geográficas a la distribución de los virus.

Las diferencias estacionales en la incidencia de las enfermedades víricas corresponden a comportamientos que facilitan la difusión del virus. Por ejemplo, los virus respiratorios son más frecuentes en invierno debido a que el hacinamiento facilita la difusión de estos virus, y las condiciones de temperatura y humedad los estabilizan. Por otro lado, los virus entéricos son más frecuentes durante el verano, probablemente porque durante esa estación la higiene es más laxa. Las diferencias estacionales en las enfermedades transmitidas por arbovirus reflejan el ciclo vital del vector artrópodo o sus reservorios (p. ej., aves).

Brotes, epidemias y pandemias

El **brote** de una infección vírica suele ser el resultado de la introducción de un virus (como el de la hepatitis A) en una nueva localización. El brote se origina a partir de una **fuente habitual** (p. ej., preparación de alimentos) y frecuentemente se puede detener cuando se identifica dicha fuente. En los brotes por norovirus en cruceros o en restaurantes a menudo se puede identificar el origen en las manos sucias de un trabajador. Las **epidemias** se producen en un área geográfica mucho más extensa y generalmente son el resultado de la introducción de una nueva cepa de virus en una población susceptible virgen. Las **pandemias** son epidemias de extensión mundial, habitualmente como resultado de la aparición de un virus nuevo (p. ej., VIH). Antes solían aparecer pandemias de la gripe A cada 10 años, a consecuencia de la introducción de nuevas cepas del virus.

Control de la propagación vírica

La difusión de un virus se puede controlar mediante cuarentena, higiene adecuada, cambios en el estilo de vida, eliminación del vector o vacunación de la población. Hubo un tiempo en que la **cuarentena** era el único medio de limitar la epidemia de las infecciones víricas, y es el método más eficaz para limitar la difusión de los virus que siempre provocan enfermedades sintomáticas (p. ej., viruela). Actualmente se utiliza sobre todo en hospitales para evitar la **propagación nosocomial** de virus, sobre todo a pacientes de alto riesgo (p. ej., pacientes inmunodeprimidos). La esterilización adecuada de los objetos contaminados y la desinfección del agua corriente son medios para limitar la difusión de los virus entéricos. La educación y los cambios resultantes en el estilo de vida han contribuido al control de la difusión de los virus de transmisión sexual como el VIH, el VHB y el VHS. La eliminación de un artrópodo o su nicho ecológico (p. ej., drenaje del pantano que habita) ha demostrado ser eficaz para controlar los arbovirus.

Sin embargo, la mejor forma para limitar la propagación vírica es la inmunización de la población. La inmunización, ya sea obtenida por infección natural o por vacunación, confiere protección al individuo y reduce el tamaño de la población vulnerable necesaria para estimular la difusión y el mantenimiento del virus. La vacunación de la población para prevenir la infección del individuo se denomina **inmunidad de grupo.**

Bibliografía

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Third ed. St Louis: Mosby; 2010.

Emond RT, Welsby PD, Rowland HAK. *Color Atlas of Infectious Diseases*. fourth ed. St Louis: Mosby; 2003.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. Eleventh ed. St Louis: Mosby; 2004.

Goering R, Dockrell H, Zuckerman SM, et al. *Mims' Medical Microbiology and Immunology*. Sixth ed. London: Elsevier; 2018.

Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology*. 2006;344:119–130.

Hart CA, Broadhead RL. *Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. St Louis: Mosby; 1992.

Hart CA, Shears P. *Color Atlas of Medical Microbiology*. London: Mosby; 2004.

Kaslow RA, Stanberry LR, Le Duc JW. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Fifth ed. Springer: Heidelberg; 2014.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Kumar V, Abul K, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Ninth ed. Elsevier; 2015.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Mims CA, White DO. *Viral Pathogenesis and Immunology*. England: Blackwell, Oxford; 1984.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Third ed. Washington, DC: American Society Microbiology Press; 2009.

Rosenthal KS. Viruses: microbial spies and saboteurs. *Infect Dis Clin Pract*. 2006;14:97–106.

Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. *Ann Rev Biochem*. 1998;67:227–264.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic Press; 2007.

Wells AI, Coyne CB. Type III Interferons in Antiviral Defenses at Barrier Surfaces. *Trends Immunol*. 2018;39:848–858: https://doi.org/10.1016/j.it.2018.08.008.

Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR. *Principles and Practice of Clinical Virology*. Sixth ed. Chichester, England: Wiley; 2009.

Páginas web

All the virology on the www.virology.net/garryfavweb.html. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].

The big picture book of viruses. www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].

Centers for Disease Control and Prevention: CDC A-Z index. www.cdc.gov/health/diseases.htm.

Centers for Disease Control and Prevention. Traveler's health. www.cdc.gov/travel/diseases.htm.

National Foundation for Infectious Diseases. Fact sheets on diseases. www.nfid.org/factsheets/Default.html.

World Health Organization, Immunization service delivery. www.who.int/immunization_delivery/en/

World Health Organization, Infectious diseases. www.who.int/topics/infectious_diseases/en/

Preguntas

1. ¿Cuáles son las vías a través de las cuales penetran los virus en el organismo? Enumere las barreras contra la infección existente en cada vía y un virus que la utilice para su infección.
2. Describa o dibuje la vía de infección en el cuerpo de un virus que se transmite a través de gotas aerosolizadas y provoca lesiones en la piel (semejante a la varicela).
3. Identifique las estructuras que desencadenan una respuesta humoral protectora contra los adenovirus, virus de la gripe A, virus de la polio y virus de la rabia.

4. Describa los principales papeles que desempeña cada uno de los siguientes elementos para estimular la resolución de una infección vírica: interferón, macrófagos, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T CD4, linfocitos T CD8 y anticuerpos.
5. ¿Por qué se producen el IFN-α y el IFN-β antes que el IFN-γ?
6. ¿Cómo se convierte la nucleoproteína del virus de la gripe en un antígeno para los linfocitos citolíticos T CD8?
7. ¿Qué acontecimientos se producen durante los períodos de pródromo de una enfermedad de un virus respiratorio (p. ej., virus de la gripe) y encefalitis (p. ej., virus de la encefalitis de San Luis)?
8. Haga una lista de las características del virus (estructura, replicación, tejido diana) que facilitarían la transmisión por vía fecal-oral, por artrópodos, por fómites, por leche materna y por actividad sexual.
9. ¿Cuáles son los diferentes mecanismos por los cuales los virus oncogénicos inmortalizan las células? Descríbalos.

38: Papel de los virus en las enfermedades

La mayoría de las infecciones víricas producen síntomas leves o ninguno en absoluto y no requieren un tratamiento intensivo. Cuando se presenta la enfermedad, a menudo se debe a la propagación del virus a tejidos importantes y a la destrucción de sus células, bien por la replicación vírica, la inflamación u otras protecciones del huésped. Además, los virus son inductores excelentes de la producción de interferón y citocinas, lo que produce síntomas sistémicos, incluidos los síntomas de tipo gripal.

En general, los síntomas y la gravedad de una infección vírica estarán determinados por: 1) la capacidad del huésped para evitar la propagación o resolver rápidamente una infección antes de que el virus alcance órganos importantes o provoque daños significativos; 2) la importancia del tejido diana; 3) la virulencia del virus; 4) el grado de inmunopatología inducida en respuesta a la infección, y 5) la capacidad del huésped para reparar el daño causado.

La inmunización por infección previa o vacunación es el mejor método de protección contra las enfermedades víricas. A diferencia de las bacterias, existen relativamente pocas dianas para el desarrollo de fármacos antivirales, pero se dispone de fármacos para tratar infecciones por algunos virus.

En este capítulo se contemplan las enfermedades víricas con respecto a sus síntomas, el sistema orgánico afectado y los factores del huésped que influyen en su presentación. Los capítulos posteriores abordarán las características de los miembros de las familias víricas específicas y las enfermedades que causan. **La consulta de este capítulo proporcionará una buena revisión de los virus y las enfermedades que producen.**

Enfermedades víricas

Los principales sitios de aparición de una enfermedad vírica son las vías respiratorias, el tubo digestivo, los revestimientos epitelial, mucoso y endotelial de la piel, la boca, el aparato genital, el tejido linfoide, el hígado y otros órganos y el sistema nervioso central (SNC) (fig. 38.1). Los ejemplos que se dan en este capítulo representan las causas víricas más habituales de enfermedad.

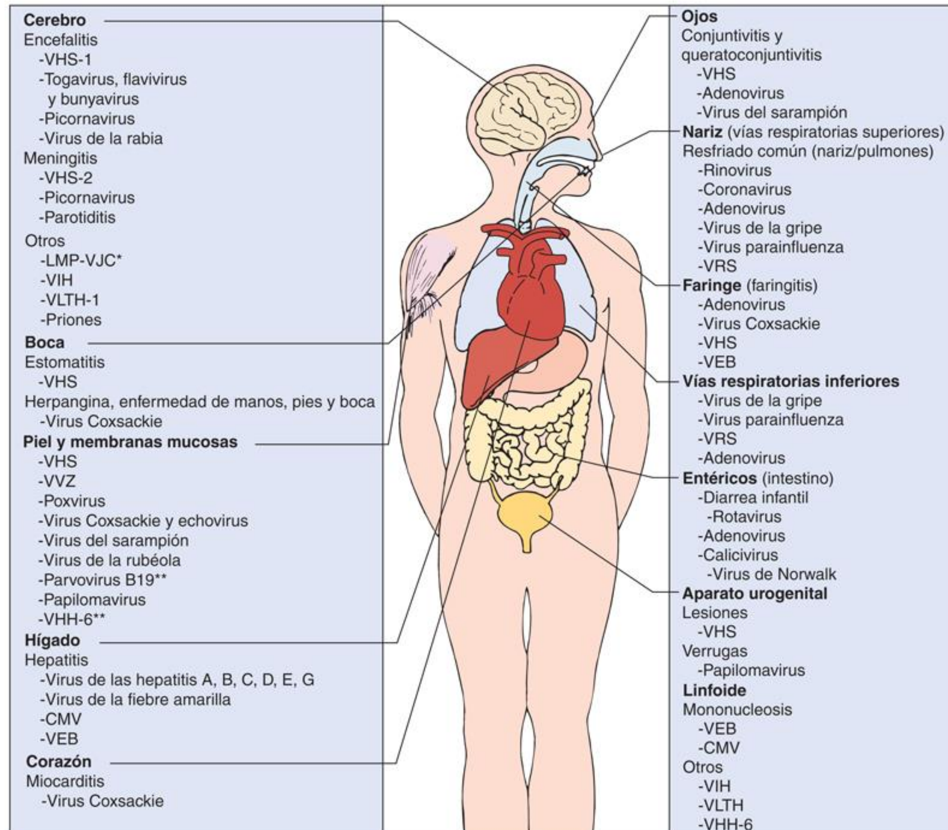


FIG. 38.1 Principales tejidos diana de las enfermedades víricas. El asterisco *(*)* indica leucoencefalopatía multifocal progresiva *(LMP).* La infección por virus marcados con doble asterisco *(**)* provoca un exantema de origen inmunitario. *CMV,* citomegalovirus; *VEB,* virus de Epstein-Barr; *VHH-6,* virus del herpes humano 6; *VHS,* virus del herpes simple; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana; *VJC,* virus JC; *VLTH,* virus linfótropo de linfocitos T humano; *VRS,* virus respiratorio sincitial; *VVZ,* virus de la varicela-zóster.

Infecciones bucales y de las vías respiratorias

La bucofaringe y las vías respiratorias son los **sitios más habituales** de infección y enfermedad asociadas a patógenos víricos (tabla 38.1). Los virus se transmiten a través de las gotas respiratorias, los alimentos y el agua, la saliva, el contacto íntimo y las manos. Distintos virus pueden provocar síntomas respiratorios similares. Por ejemplo, la bronquiolitis puede estar provocada por el virus respiratorio sincitial (VRS) o por un virus parainfluenza. A la inversa, un mismo virus puede dar lugar a síntomas diferentes en personas distintas. Por ejemplo, el virus de la gripe puede provocar una infección moderada de las vías respiratorias superiores en un sujeto y una neumonía potencialmente mortal en otro.

Tabla 38.1

Enfermedades bucales y respiratorias

Enfermedad	**Agente etiológico**
Resfriado común	Rinovirus[a] Coronavirus[a] Virus de la gripe Virus parainfluenza VRS Metaneumovirus Adenovirus Enterovirus
Faringitis	Adenovirus[a] Virus Coxsackie A[a] (herpangina y enfermedad de manos, pies y boca) y otros enterovirus Virus de Epstein-Barr Virus del herpes simple
Laringotraqueobronquitis, amigdalitis, laringitis y bronquitis (niños menores de 2 años)	Virus parainfluenza 1[a] Virus parainfluenza 2 Virus de la gripe Adenovirus Virus de Epstein-Barr

Laringotraqueobronquitis, amigdalitis, laringitis y bronquitis (niños menores de 2 años)	Virus parainfluenza 1[a] Virus parainfluenza 2 Virus de la gripe Adenovirus Virus de Epstein-Barr

Bronquiolitis	VRS[a] (lactantes) Virus parainfluenza 3[a] (lactantes y niños) Virus parainfluenza 1 y 2 Metaneumovirus
Neumonía	VRS[a] (lactantes) Virus parainfluenza[a] (lactantes) Virus de la gripe[a] Metaneumovirus Adenovirus Virus de la varicela-zóster (infección primaria de adultos o pacientes inmunodeprimidos) Citomegalovirus (infección de pacientes inmunodeprimidos) Sarampión

VRS, virus respiratorio sincitial.

[a] Agentes etiológicos más frecuentes.

Muchas infecciones víricas empiezan en la bucofaringe o las vías respiratorias, infectan los pulmones y se diseminan sin provocar síntomas significativos. El virus de la varicela-zóster (VVZ) y el virus del sarampión inician la infección en los pulmones y pueden causar neumonía, pero generalmente producen infecciones sistémicas que dan lugar a un exantema. Otros virus que establecen una infección primaria en la bucofaringe o las vías respiratorias y luego progresan a otras localizaciones son los virus de la rubéola y el sarampión, los enterovirus y algunos virus del herpes humanos (VHH).

Los síntomas y la gravedad de la enfermedad vírica respiratoria dependen de la naturaleza del virus, el lugar de la infección (vías respiratorias superiores o inferiores) y el estado inmunitario y la edad del individuo. Otros trastornos, como la fibrosis quística y el tabaquismo, que comprometen las barreras ciliadas y mucoepiteliales frente a la infección, aumentan el riesgo de padecer una enfermedad grave.

La faringitis y la afectación bucal son presentaciones víricas habituales. La mayoría de los enterovirus (picornavirus) infectan la bucofaringe y posteriormente se diseminan por viremia a otros tejidos diana. Por ejemplo, algunos síntomas como faringitis de presentación aguda, fiebre y lesiones vesiculares bucales son característicos de las infecciones por el virus Coxsackie A (herpangina y enfermedad de manos, pies y boca) y de algunas provocadas por el virus Coxsackie B y echovirus. Los adenovirus y las fases iniciales de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) se caracterizan por odinofagia y amigdalitis con membrana exudativa; después el VEB provoca una mononucleosis infecciosa. El virus del herpes simple (VHS) provoca infecciones primarias locales de la mucosa bucal y la cara (gingivoestomatitis), para después provocar una infección neuronal latente que puede recurrir en forma de un herpes labial (calentura, herpes febril). El VHS también es una causa común de faringitis. El VHS y el virus Coxsackie A también pueden afectar a las amígdalas, aunque con lesiones vesiculares. Las lesiones vesiculares de la mucosa bucal (manchas de Koplik) son una de las primeras características que permiten establecer el diagnóstico de la infección por el virus del sarampión.

A pesar de que las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, como la faringitis y el resfriado común, suelen ser benignas, continúan siendo responsables de al menos el 50% del absentismo escolar y laboral. Los rinovirus y los coronavirus son la causa principal de las infecciones de las vías respiratorias superiores. Los síntomas típicos del resfriado común consisten en secreción nasal (rinitis) seguida de congestión, tos, estornudos, conjuntivitis, cefalea y odinofagia. Otras causas del resfriado común o la faringitis pueden ser tipos específicos de echovirus, virus Coxsackie, adenovirus, el virus de la gripe, el virus parainfluenza, el metaneumovirus y el VRS.

La **amigdalitis,** la **laringitis** y la laringotraqueobronquitis **(crup)** pueden acompañar a algunas infecciones de las vías respiratorias. Las laringitis (adultos) y las laringotraqueobronquitis (niños) están provocadas por las respuestas inflamatorias a la infección vírica que hacen que la tráquea se estreche por debajo de las cuerdas vocales (zona subglótica). Este estrechamiento provoca afonía, una tos seca perruna y riesgo de obstrucción de las vías respiratorias y ahogamiento, especialmente en los niños pequeños. Los niños infectados con el virus parainfluenza son los que corren mayor riesgo de padecer laringotraqueobronquitis.

Las infecciones víricas de las vías respiratorias inferiores también provocan enfermedades más graves. Los síntomas de estas infecciones incluyen bronquiolitis (inflamación de los bronquiolos), neumonía, neumonitis y otras enfermedades similares. Los virus parainfluenza, los metaneumovirus y el VRS constituyen problemas muy importantes para los lactantes y los niños, pero en los adultos habitualmente provocan infecciones asintomáticas o similares a un resfriado común. Las infecciones por el virus parainfluenza 3, y especialmente por el VRS, son una causa muy importante de neumonía o bronquiolitis potencialmente mortales en lactantes de menos de 6 meses. Las infecciones por estos virus no confieren inmunidad de por vida.

Es probable que el virus de la gripe sea el mejor conocido y el más temido de los virus respiratorios comunes, y la introducción anual de nuevas cepas de virus garantiza la presencia de víctimas inmunológicamente vírgenes. Los niños son siempre vulnerables a las nuevas cepas del virus de la gripe, mientras que las personas adultas se pueden haber inmunizado durante un brote anterior de la cepa anual. A pesar de este tipo de inmunización, los ancianos son especialmente sensibles a las nuevas cepas del virus, dado que podrían ser incapaces de elaborar una respuesta inmunitaria primaria suficiente contra la nueva cepa del virus de la gripe, o bien de reparar el daño tisular provocado por la enfermedad. La infección por el virus de la gripe también aumenta el riesgo de sufrir una neumonía potencialmente mortal por *Staphylococcus aureus* o coinfecciones estreptocócicas. Otros posibles agentes víricos de neumonía son los adenovirus, los paramixovirus y las infecciones primarias por el VVZ en los adultos.

Infecciones del tubo digestivo

Las infecciones del tubo digestivo pueden originar gastroenteritis, vómitos y diarrea, o bien ninguna sintomatología (cuadro 38.1). Estos virus poseen una cápside desnuda y una estructura física que puede resistir las condiciones adversas del tubo digestivo. El virus de Norwalk, los calicivirus, los astrovirus, los adenovirus, los reovirus y los rotavirus infectan el intestino delgado, pero no el colon, dañando el revestimiento epitelial y las vellosidades de absorción. Esta lesión provoca la hipoabsorción del agua y un desequilibrio electrolítico. La diarrea resultante en niños mayores y adultos suele ser de resolución espontánea y se puede tratar con rehidratación y restitución del equilibrio electrolítico. Estos virus, especialmente los rotavirus, son un problema muy importante para adultos y niños de regiones con sequía y hambrunas.

Cuadro 38.1 Virus gastrointestinales

Lactantes

Rotavirus A[a]
Adenovirus 40, 41
Virus Coxsackie A24

Lactantes, niños y adultos

Virus de Norwalk[a]
Calicivirus
Astrovirus
Rotavirus A y B (brotes en China)
Reovirus

[a] Agentes etiológicos más frecuentes.

La gastroenteritis vírica tiene un efecto más grave sobre los lactantes, los cuales pueden necesitar hospitalización. La magnitud del daño tisular y la consiguiente pérdida de líquidos y electrólitos pueden poner en peligro la vida del paciente. Los rotavirus y los adenovirus de los serotipos 40 y 41 constituyen las causas principales de la gastroenteritis infantil.

La transmisión por vía fecal-oral de los virus entéricos se ve favorecida por la higiene deficiente, y es especialmente prevalente en las guarderías. Los brotes de virus de Norwalk y calicivirus que afectan a los niños de mayor edad y adultos suelen estar relacionados con una fuente común de alimentos o aguas contaminadas. Normalmente, en los pacientes infectados por el virus de Norwalk y diversos rotavirus suelen aparecer vómitos y diarreas. A pesar de que los enterovirus (picornavirus) se transmiten por vía fecal-oral, suelen producir síntomas gastrointestinales muy leves o incluso ninguna sintomatología. En lugar de eso, estos virus provocan una viremia, alcanzan los órganos diana y causan enfermedad clínica.

Exantemas, fiebres hemorrágicas y artritis

Las enfermedades cutáneas producidas por los virus (tabla 38.2) pueden ser consecuencia de una infección a través de la mucosa o de pequeños cortes o abrasiones en la piel (VHS), una infección secundaria tras el establecimiento de una viremia (VVZ y viruela) o el resultado de una respuesta inflamatoria elaborada contra los antígenos víricos (parvovirus B19). Las principales clasificaciones de erupciones víricas son maculopapulosa, vesicular, nodular y hemorrágica. Las **máculas** son manchas planas y coloreadas. Las **pápulas** son zonas de la piel ligeramente elevadas que pueden aparecer debido a la respuesta inmunitaria o inflamatoria en mayor medida que a un efecto directo del virus. Los **nódulos** también son zonas de la piel elevadas, aunque de mayor extensión. Las **lesiones vesiculares** son pequeñas ampollas, que muy probablemente contienen el virus. Los virus del papiloma humanos (VPH) provocan verrugas, y el virus del molusco contagioso origina una proliferación similar a una verruga (nódulos) al estimular el crecimiento de las células de la piel.

Tabla 38.2

Exantemas víricos

Cuadro clínico	Agente etiológico
EXANTEMA	
Rubéola	Virus de la rubéola
Sarampión alemán	Virus del sarampión
Roséola infantil	Virus del herpes humano 6[a]
Eritema infeccioso	Parvovirus humano B19[a]
Exantema de Boston	Echovirus 16
Mononucleosis infecciosa	Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus
VESÍCULAS	
Herpes oral o genital	Virus del herpes simple[a]
Varicela/zona	Virus de la varicela-zóster[a]
Herpangina y enfermedad de las manos, pies y boca	Virus Coxsackie A[a]
PAPILOMAS, ETC.	
Verrugas	Papilomavirus[a]
Moluscos	Virus del molusco contagioso[a]

[a] Agentes etiológicos más frecuentes.

Los exantemas clásicos de la infancia son la roséola del lactante (exantema súbito [VHH-6]), la quinta infección (eritema infeccioso [parvovirus B19]) y, en los niños no vacunados, la varicela, el sarampión y la rubéola. El exantema aparece tras la viremia y va acompañado de fiebre. Los exantemas también pueden deberse a infecciones por enterovirus, alfavirus, el virus del dengue y otras infecciones por flavivirus. Ocasionalmente también se observan en pacientes con mononucleosis infecciosa.

El virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus del Ébola, el virus de la fiebre de Lassa, el virus Sin Nombre, el virus del Zika y otros virus de fiebres hemorrágicas provocan viremia e infectan el revestimiento celular endotelial vascular, probablemente comprometiendo la estructura de los vasos sanguíneos (cuadro 38.2). La citólisis inmunitaria o vírica puede causar una mayor permeabilidad o la rotura del vaso, lo que provoca un exantema hemorrágico con petequias (hemorragias puntiformes bajo la piel) y equimosis (hematomas masivos), así como hemorragias internas, pérdida de electrólitos y *shock*.

Cuadro 38.2 Fiebres hemorrágicas virales

Virus de la fiebre amarilla
Virus del dengue
Hantavirus
Virus del Ébola
Virus de Marburg
Virus de la fiebre de Lassa

La artritis puede ser consecuencia de la infección directa de la articulación o de respuestas inmunitarias contra virus como el togavirus (p. ej., Chikungunya, rubéola), el parvovirus B19, el flavivirus (p. ej., dengue y virus de la hepatitis C [VHC]), el VHB, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1 (VLTH-1). Los complejos inmunitarios que contienen antígeno viral pueden desencadenar respuestas inflamatorias, o la infección vírica respuestas autoinmunitarias, pero la mayoría de las artritis víricas son temporales.

Infecciones oculares

Las infecciones oculares pueden ser el resultado del contacto directo con un virus o de una diseminación por viremia (cuadro 38.3). Una característica habitual de muchas infecciones infantiles es la conjuntivitis (enrojecimiento de ojos), y también es característica de las infecciones provocadas por serotipos específicos de adenovirus (3, 4a y 7), el virus del sarampión y el virus de la rubéola. La queratoconjuntivitis asociada a los adenovirus (8, 19a y 37), el VHS o el VVZ afecta a la córnea y puede provocar daños graves. La enfermedad por VHS puede recurrir y provocar cicatrices y ceguera. El enterovirus tipo 70 y el virus Coxsackie A24 pueden provocar conjuntivitis hemorrágica aguda. Las cataratas constituyen una característica típica de los recién nacidos con síndrome congénito de rubéola. En los neonatos con una infección por citomegalovirus (CMV) suele haber coriorretinitis (congénita), al igual que en las personas inmunodeprimidas (p. ej., los aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]).

Cuadro 38.3 Infecciones de órganos y tejidos

Hígado

- Virus de las hepatitis A[a], B[a], C[a], G, D y E
- Virus de la fiebre amarilla
- Virus de Epstein-Barr
- Hepatitis del recién nacido o de pacientes inmunodeprimidos:
  - Citomegalovirus
  - Virus del herpes simple
  - Virus de la varicela-zóster
  - Virus de la rubéola (síndrome de rubéola congénita)

Corazón

- Virus Coxsackie B

Riñón

- Citomegalovirus
- Papilomavirus BK

Musculatura

- Virus Coxsackie B (pleurodinia)

Glándulas

- Citomegalovirus
- Virus de la parotiditis
- Virus Coxsackie B

Ojo

- Virus del herpes simple[a]
- Adenovirus[a]
- Virus del sarampión
- Virus de la rubéola
- Enterovirus 70
- Virus Coxsackie A24

[a] Agentes etiológicos más frecuentes.

Infecciones de órganos y tejidos

La infección de los órganos principales puede dar lugar a una enfermedad significativa o puede originar una mayor diseminación o secreción del virus (v. cuadro 38.3). Los síntomas pueden ser debidos a las lesiones tisulares o a las respuestas inflamatorias.

El hígado es el objetivo principal de muchos virus, que llegan a él por viremia o bien a través del sistema de fagocitos mononucleares (reticuloendotelial). El hígado actúa como fuente de viremia secundaria, aunque también puede ser dañado por la infección. Las infecciones provocadas por los virus de las hepatitis A, B, C, G, D y E y de la fiebre amarilla causan los síntomas típicos de hepatitis. La inmunopatología es una causa importante de los síntomas y los signos de la hepatitis. La hepatoesplenomegalia (aumento del tamaño del hígado y el bazo) a menudo va asociada a una mononucleosis infecciosa por el VEB e infecciones por el CMV. El hígado también es un objetivo importante de la infección diseminada del VHS en los recién nacidos y lactantes.

El corazón y otros músculos también son vulnerables a la infección vírica y a la formación de lesiones. El virus Coxsackie puede provocar miocarditis o pericarditis en recién nacidos, niños y adultos. El virus Coxsackie B puede infectar la musculatura y provocar pleurodinia (enfermedad de Bornholm). Otros virus (p. ej., virus de la gripe, CMV) también pueden infectar el corazón.

La infección de las glándulas secretoras, los órganos sexuales accesorios y las glándulas mamarias provoca la diseminación contagiosa del CMV. La respuesta inflamatoria a la infección, como sucede en las **paperas** (parotiditis, orquitis), puede ser la causa de los síntomas. La infección de las células de los islotes por el virus Coxsackie B puede iniciar respuestas autoinmunitarias que provocan diabetes de tipo 1. Uno de los problemas de los individuos inmunodeprimidos es la infección renal por CMV y su reactivación, y una de las principales razones de la insuficiencia renal postrasplante.

Infecciones del sistema nervioso central

Las infecciones víricas del cerebro y del SNC pueden causar las enfermedades víricas más graves debido a la importancia del SNC y su limitada capacidad para reparar los daños sufridos (cuadro 38.4). Los daños tisulares suelen deberse a una combinación de patogenia vírica e inmunopatogenia. Sin embargo, la mayoría de las infecciones víricas potencialmente neurótropas son asintomáticas, ya que el virus no alcanza el cerebro desde su foco de infección periférico o no provoca la suficiente cantidad de daño tisular como para producir síntomas.

Cuadro 38.4 Infecciones del sistema nervioso central

Meningitis

- Enterovirus:
  - Echovirus
  - Virus Coxsackie[a]
  - Poliovirus
- Virus del herpes simple 2[a]
- Adenovirus
- Virus de la parotiditis
- Virus de la coriomeningitis linfocitaria
- Virus de la arboencefalitis

Parálisis

Poliovirus
Enterovirus D68, 70 y 71
Virus Coxsackie A y A16
Virus del Nilo Occidental

Encefalitis

Virus del herpes simple 1[a]
Virus de la varicela-zóster
Virus de la arboencefalitis[a]
Virus de la rabia
Virus Coxsackie A y B
Poliovirus

Encefalitis postinfecciosas (inmunomediadas)

Virus del sarampión
Virus de la parotiditis
Virus de la rubéola
Virus de la varicela-zóster
Virus de la gripe

Otros

Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [en pacientes inmunodeprimidos])
Variante de sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda)
Priones (encefalopatías espongiformes)
Virus de la inmunodeficiencia humana (demencia del sida)
Virus linfótropo de linfocitos T humano de tipo 1 (paraparesia espástica tropical)

[a] Agentes etiológicos más frecuentes.

El virus se puede diseminar hasta el SNC a través de la sangre (arbovirus) o los macrófagos (VIH); puede diseminarse a partir de la infección periférica de las neuronas (olfatorias) o bien puede afectar en primer lugar a la piel (VHS) o a la musculatura (poliomielitis, rabia) y luego progresar hasta las neuronas que las inervan. El virus puede tener predilección por determinadas regiones cerebrales. Por ejemplo, el lóbulo temporal es el objetivo de la encefalitis del VHS, el asta de Ammon del virus de la rabia y el asta anterior de la médula espinal y las neuronas motoras de la poliomielitis.

Las infecciones víricas del SNC suelen diferenciarse de las infecciones bacterianas debido a la presencia de linfocitos mononucleares, un número reducido de leucocitos polimorfonucleares y concentraciones normales o ligeramente reducidas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo. La detección por inmunoanálisis del antígeno específico, la detección del genoma vírico o ARNm mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o PCR con transcriptasa inversa, o el aislamiento del virus a partir de líquido cefalorraquídeo o muestras de biopsia, confirman el diagnóstico e identifican el agente vírico. La estación del año también facilita el diagnóstico, puesto que las enfermedades por enterovirus y arbovirus suelen aparecer durante el verano, mientras que la encefalitis por el VHS y otros síndromes víricos pueden registrarse en cualquier época del año.

La **meningitis aséptica** está provocada por una inflamación de las meninges que envuelven el cerebro y la médula espinal como respuesta a una infección por enterovirus (especialmente echovirus y virus Coxsackie), el VHS-2, el virus de la parotiditis o el virus de la coriomeningitis linfocitaria. La enfermedad normalmente es de

resolución espontánea y, a diferencia de las meningitis bacterianas, desaparece sin dejar secuelas, a menos que el virus acceda al cerebro e infecte sus neuronas **(meningoencefalitis).** El virus llega hasta las meninges por viremia.

Una combinación de patogenia vírica e inmunopatogenia en el tejido cerebral y las neuronas provoca **encefalitis** y **mielitis,** que pueden ser mortales o producir lesiones significativas con secuelas neurológicas permanentes. Entre las posibles causas de la encefalitis se encuentran el VHS, el VVZ, el virus de la rabia, el virus de la encefalitis de California, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis de San Luis, el virus de la parotiditis y el virus del sarampión. Los poliovirus y otros enterovirus originan enfermedades paralíticas (mielitis).

El VHS y el VVZ son ubicuos y suelen provocar infecciones latentes asintomáticas del SNC, aunque también pueden provocar encefalitis. La mayoría de las infecciones por virus de la arboencefalitis provocan síntomas seudogripales en lugar de encefalitis. Antes de que se descubriera la vacuna del sarampión, la encefalitis postsarampión y la panencefalitis esclerosante subaguda eran secuelas poco frecuentes.

Otros síndromes neurológicos inducidos por los virus son la demencia asociada al VIH, la paraparesia espástica tropical asociada al VLTH-1, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) inducida por el papovavirus JC de las personas inmunodeprimidas y las encefalopatías espongiformes asociadas a priones (kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker). La LMP y las encefalopatías espongiformes tienen períodos de incubación prolongados.

Enfermedades hematológicas

Los linfocitos y los macrófagos no toleran bien la replicación vírica, pero constituyen el objetivo de diversos virus que provocan infecciones persistentes. Estas células también son células presentadoras de antígenos y, durante la fase aguda de la infección, la replicación vírica del VEB, el VIH o el CMV provoca una amplia respuesta de linfocitos T, lo que da lugar a **síndromes semejantes a la mononucleosis.** Además, las infecciones por CMV, el virus del sarampión y el VIH de los linfocitos T son inmunodepresoras. El VIH reduce el número de linfocitos T CD4 cooperadores, comprometiendo aún más el sistema inmunitario. La infección por el VLTH-1 provoca un cuadro leve en el momento de producirse, pero mucho más adelante puede causar **leucemia de linfocitos T del adulto** o paraparesia espástica tropical (cuadro 38.5).

Cuadro 38.5 Virus transmitidos a través de la sangre

Hepatitis B, C, G y D
Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus linfótropo de linfocitos T humano de tipo 1
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Virus de la encefalitis del Nilo Occidental

Los macrófagos y las células de la estirpe de los macrófagos pueden verse infectados por muchos virus. Los macrófagos actúan como vehículos para la diseminación del virus por todo el organismo, ya que los virus se replican de forma ineficaz dentro de ellos y generalmente las células no sufren lisis a causa de la infección. Este proceso favorece las infecciones persistentes y crónicas. El macrófago es la principal célula diana del virus del dengue. Los anticuerpos no neutralizantes pueden estimular la captación del virus del dengue y el VIH hacia el interior de la célula mediante los receptores Fc. Los macrófagos y las células de la estirpe mieloide infectados por el VIH constituyen un reservorio para el virus y le permiten llegar hasta el cerebro. Se cree que la demencia asociada al sida deriva de las acciones de los macrófagos y las células de la microglía infectadas por el VIH en el cerebro.

Enfermedades víricas de transmisión sexual

La transmisión sexual es la principal vía de diseminación de los virus del papiloma, el VHS, el CMV, el VIH, el VLTH-1, el VHB, el VHC y el virus de la hepatitis D (VHD) (cuadro 38.6). Estos virus provocan infecciones crónicas, latentes y recurrentes, y la diseminación asintomática del virus a través del semen y las secreciones vaginales. Estas propiedades víricas estimulan su diseminación por una vía de transmisión que se usa con relativa poca frecuencia y que se puede evitar durante la fase sintomática de la enfermedad. El virus también se puede transmitir por vía neonatal o perinatal a los recién nacidos. Los virus del papiloma y los VHS causan infecciones primarias locales con una enfermedad recurrente en el mismo lugar. Las lesiones y la diseminación asintomática son las fuentes de la transmisión sexual y la transmisión perinatal al recién nacido. El CMV y el VIH infectan las células linfoides y mieloides submucosas, mientras que los virus de la hepatitis se dirigen al hígado. El CMV, el VIH y los virus de la hepatitis están presentes en la sangre, el semen y las secreciones vaginales, los cuales pueden transmitir el virus a los compañeros sexuales y a los recién nacidos. El virus del Zika puede propagarse también por contacto sexual.

Cuadro 38.6 Virus de transmisión sexual

Papilomavirus humanos 6, 11 y 42
Papilomavirus humanos 16, 18, 31, 45 y otros (riesgo elevado de carcinoma cervical humano)
Virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2)
Citomegalovirus
Virus de las hepatitis B, C y D
Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1
Virus del Zika

Virus transmitidos por transfusión y trasplante

El VHB, el VHC, el VIH, el VLTH-1 y el CMV se transmiten a través de la sangre y los trasplantes de órganos. Estos virus también están presentes en el semen y, por tanto, pueden transmitirse por vía sexual. La naturaleza crónica de la infección, la secreción asintomática persistente del virus o la infección de los macrófagos y los linfocitos facilitan la transmisión por estas vías. El virus de la encefalitis del Nilo Occidental produce una viremia suficiente durante un período prolongado que ha hecho posible su diseminación por transfusión. El cribado de las donaciones de sangre con respecto a la presencia del VHB, el VHC, el VIH y el VLTH ha controlado la transmisión de estos virus en las transfusiones de sangre (cuadro 38.7). En la sangre para los bebés y los receptores de órganos se realizan pruebas de cribado para el CMV.

Cuadro 38.7 Cribado del suministro de sangre

VIH-1 y VIH-2
Virus de la hepatitis B
Virus de la hepatitis C
Virus linfótropo de linfocitos T humanos de tipo 1 y 2
Virus de la encefalitis del Nilo Occidental
Treponema pallidum (sífilis)[a]

[a] Aparte del crecimiento bacteriano, *Treponema pallidum* es el único microorganismo no viral estudiado.

Diseminación de virus a través de artrópodos y animales

Entre los virus transmitidos por artrópodos **(arbovirus)** se encuentran numerosos togavirus, flavivirus, bunyavirus y el reovirus responsable de la fiebre de las garrapatas de Colorado. Estos virus producen una viremia suficiente en aves u otros animales (huésped) para permitir su adquisición por mosquitos o garrapatas (vectores) y su ulterior transmisión al ser humano cuando estos últimos entran en el hábitat del vector y del huésped. Si un virus puede establecer una viremia suficiente en el ser humano, dicho virus, como el virus de la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis de San Luis, podrá propagarse a partir de personas en el entorno urbano. Los arenavirus, los hantavirus y los rabdovirus se transmiten al ser humano a través de la saliva, la orina, las heces o la mordedura de un animal infectado (tabla 38.3). Se dispone de vacunas contra la rabia para la población cuyo trabajo suponga un riesgo de contraer la enfermedad o para los individuos en los que se sospeche que han sido infectados por el virus de la rabia.

Tabla 38.3

Arbovirus y zoonosis

Virus	Familia	Reservorio/vector
Encefalitis equina oriental	Togavirus	Aves/mosquito *Aedes*
Encefalitis equina occidental	Togavirus	Aves/mosquito *Culex*
Encefalitis del Nilo Occidental	Flavivirus	Aves/mosquito *Culex*
Encefalitis de San Luis	Flavivirus	Aves/mosquito *Culex*

Chikungunya	Togavirus	Aves, mamíferos/mosquito *Aedes*
Encefalitis de California	Bunyavirus	Mamíferos de pequeño tamaño/mosquito *Aedes*
Encefalitis de La Crosse	Bunyavirus	Mamíferos de pequeño tamaño/mosquito *Aedes*
Fiebre amarilla	Flavivirus	Aves/mosquito *Aedes*
Dengue	Flavivirus	Monos/mosquito *Aedes*
Zika	Flavivirus	Mosquito *Aedes*
Fiebre de las garrapatas de Colorado	Reovirus	Garrapata
Coriomeningitis linfocítica	Arenavirus	Roedores
Fiebre de Lassa	Arenavirus	Roedores
Hantavirus Sin Nombre	Bunyavirus	Ratón ciervo
Ébola	Filovirus	Murciélagos y otros
Rabia	Rabdovirus	Murciélagos, zorros, mapaches, etc.
Gripe A	Ortomixovirus	Aves, cerdos, etc.

Síndromes de posible etiología vírica

Existen varias enfermedades que producen síntomas, tienen características epidemiológicas o de otro tipo que remedan las propias de una infección vírica o pueden ser secuelas de infecciones víricas (p. ej., respuestas inflamatorias a una infección vírica persistente). Entre ellas se incluye la **esclerosis múltiple,** la **enfermedad de Kawasaki,** el **lupus eritematoso sistémico,** la **artritis,** la **diabetes** y el **síndrome de fatiga crónica.** Por otro lado, la intensa respuesta de citocinas producida por numerosas infecciones víricas y la similitud de las proteínas víricas con las proteínas del huésped (mimetismo molecular) puede desencadenar una pérdida de tolerancia a los autoantígenos que desencadena enfermedades autoinmunes.

Infecciones crónicas y potencialmente oncogénicas

Las infecciones crónicas se producen cuando el sistema inmunitario tiene dificultades para eliminar la infección. Los virus ADN (excepto los parvovirus y los poxvirus) y los retrovirus provocan infecciones latentes con posibilidad de recurrencia. El CMV y otros herpesvirus, los virus de las hepatitis B, C, G y D y los retrovirus provocan infecciones productivas crónicas. Estos «parásitos» pueden afectar a la salud del individuo de modo sutil.

El VHB, el VHC, el VEB, el VHH-8, los VPH y el VLTH-1 están relacionados con el **cáncer en el ser humano.** El VEB, los VPH y el VLTH-1 pueden inmortalizar las células; tras la inmortalización, los cofactores, las anomalías cromosómicas o ambos permiten la proliferación de clones de células que contienen virus que pueden causar una neoplasia. Normalmente, el VEB provoca mononucleosis infecciosa, pero también se ha asociado al linfoma africano de Burkitt, al linfoma de Hodgkin, a linfomas en personas inmunodeprimidas y al carcinoma nasofaríngeo; el VLTH-1 está relacionado con la leucemia humana de linfocitos T del adulto. Muchos virus del papiloma inducen una hiperplasia simple, caracterizada por el desarrollo de una verruga; sin embargo, otras cepas de VPH se han relacionado con determinadas neoplasias en el ser humano (p. ej., los tipos 16, 18, 33, 35, 58 y 68 se asocian con el carcinoma cervical, anal, peniano y bucofaríngeo). En el hígado, la acción vírica directa o la inflamación y la lesión celular crónica y el proceso de reparación del hígado infectado por un VHB o un VHC pueden desencadenar un fenómeno de tumorogenia que conduzca a la formación de un carcinoma hepatocelular. En los sujetos con sida, en los pacientes sometidos a quimioterapia contra el cáncer o en los receptores de trasplantes, la inmunodepresión también permite la aparición del linfoma del VEB. La infección por VHH-8 produce un gran número de citocinas que estimulan la proliferación celular, la cual puede progresar hasta el sarcoma de Kaposi, en especial en pacientes con sida.

En la actualidad se dispone de vacunas para el VHB y cepas de VPH de alto riesgo. La vacunación ha disminuido la diseminación de la hepatitis vírica, lo que reducirá la aparición del carcinoma hepatocelular primario. Igualmente, las vacunas para los VPH también reducirían la incidencia de carcinoma cervical y otros cánceres asociados al VPH.

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes con **inmunidad celular deficiente** generalmente son más vulnerables a sufrir enfermedades graves causadas por los virus con envoltura (especialmente los herpesvirus, el virus del sarampión e, incluso, el virus de la vacuna utilizado en las vacunas para la viruela) y a recurrencias de infecciones por virus latentes (herpesvirus y papovavirus). Las deficiencias graves de linfocitos T también afectan a la respuesta humoral contra el virus. Las inmunodeficiencias celulares pueden ser congénitas o adquiridas. Pueden deberse a anomalías genéticas (p. ej., la enfermedad de Duncan, el síndrome de DiGeorge, el síndrome de Wiskott-Aldrich), leucemia o linfoma, infecciones (p. ej., sida) o tratamiento inmunodepresor.

Los virus provocan cuadros atípicos o más graves en personas inmunodeprimidas. Por ejemplo, las infecciones por herpesvirus (VHS, CMV, VVZ), que normalmente son benignas y localizadas, pueden progresar localmente o pueden diseminarse y provocar infecciones viscerales y neurológicas potencialmente mortales. Una infección de sarampión puede provocar una neumonía de células gigantes (sincitiales) en lugar del exantema característico.

Los individuos con deficiencia de inmunoglobulina A o hipogammaglobulinemia (deficiencia humoral) tienen más problemas con los virus respiratorios y gastrointestinales. Los individuos con hipogammaglobulinemia tienen mayor probabilidad de padecer una enfermedad significativa tras la infección por virus que progresan por viremia, incluida la vacuna viva de la polio, los echovirus y el VVZ.

Infecciones congénitas, neonatales y perinatales

El desarrollo y el crecimiento del feto constituyen un proceso tan ordenado y rápido que una infección vírica puede dañar o impedir la adecuada formación de tejidos importantes, provocando un aborto o la aparición de anomalías congénitas. La infección puede producirse en el útero (prenatal; p. ej., virus de la rubéola, parvovirus B19, CMV, VIH), durante el tránsito por el canal del parto por contacto con lesiones o sangre (neonatal; p. ej., VHS, VHB, CMV, VPH) o poco después del nacimiento (posnatal; p. ej., VIH, CMV, VHB, VHS, virus Coxsackie B, echovirus).

Los recién nacidos dependen de la inmunidad de la madre para protegerse contra las infecciones víricas. Reciben anticuerpos a través de la placenta y, posteriormente, de la leche materna. Este tipo de inmunidad pasiva puede permanecer efectiva durante un período comprendido entre 6 meses y 1 año después del nacimiento. Los anticuerpos maternos pueden: 1) proteger al feto contra la diseminación del virus durante una viremia (p. ej., rubéola, B19); 2) conferir protección contra numerosas infecciones víricas de los sistemas entérico y respiratorio, y 3) reducir la gravedad de otras enfermedades víricas con posterioridad al nacimiento. En cualquier caso, puesto que en el momento de nacer el sistema inmunitario celular aún no está maduro, los recién nacidos son vulnerables a los virus que se transmiten de una célula a otra (p. ej., VRS, VHS, VVZ, CMV, VIH).

El virus de la rubéola y el CMV son ejemplos de **virus teratógenos** que pueden provocar una infección congénita y anomalías congénitas graves. La infección por el VIH que se adquiere intraútero o a través de la leche materna inicia una infección crónica que provoca linfadenopatía, falta de crecimiento o encefalopatía durante los 2 años siguientes al nacimiento. El VHS puede adquirirse durante el paso a través de un canal del parto infectado y provocar enfermedad diseminada potencialmente mortal. La infección nosocomial de los recién nacidos puede dar lugar a un desenlace similar. La infección por parvovirus B19 en el útero puede provocar un aborto espontáneo.

Bibliografía

Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J. (Eds.), 2011. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Twelfth ed. Public Health Foundation, Washington, DC.

Centers for Disease Control and Prevention, 1989. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. MMWR. Morb Mortal Wkly Rep. 38 (Suppl. 6), 1-37.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

Ellner Emond RTD, Rowland HAK, Welsby P. *Colour Atlas of Infectious Diseases*. Fourth ed. London: Mosby; 2003.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Haaheim LR, Pattison JR, Whitley RJ. *A Practical Guide to Clinical Virology*. Second ed. New York: Wiley; 2002.

Kadambari S, Segal S. Acute viral exanthems. *Medicine*. 2017;45(12):788–793.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
Logan SAE, MacMahon E. *Viral meningitis. BMJ*. 2008;336:36–40.
Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
Outhred AC, Kok J, Dwyer DE. Viral arthritides. *Expert Rev Antiinfect Ther*. 2011;9:545–554.
Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.
Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Eng J Med*. 2018;379:557–566: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1708714.
Tyrrell CSB, Allen JLY, Carson G. Influenza and other emerging respiratory viruses. *Medicine*. 2017;45(12):781–787.

Páginas web

All the virology on the www.virology.net/garryfavweb.html. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].
The big picture book of viruses. www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].
Centers for Disease Control and Prevention: CDC A-Z index. www.cdc.gov/health/diseases.htm. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].
Centers for Disease Control and Prevention: Traveler's health. www.cdc.gov/travel/diseases.htm. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].
Centers for Disease Control and Prevention. May 1, 2018. Vital Signs: Trends in Reported Vectorborne Disease Cases United States and Territories, 2004–2016 MMWR. Vol. 67. https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FFNDWMQWGHJSPXsMXjTJJBTxspwGvPdK?projector=1&messagePartId=0.13.
National Foundation for Infectious Diseases: Fact sheets on diseases. www.nfid.org/factsheets/Default.html. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].
World Health Organization: Immunization service delivery. www.who.int/immunization_delivery/en/. [fecha de última consulta: 8 de junio de 2018].

39: Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades víricas

Los estudios de laboratorio de los virus se realizan principalmente para confirmar el diagnóstico mediante la identificación del agente vírico, y también para guiar la elección del tratamiento antimicrobiano adecuado, comprobar la adherencia al tratamiento antiviral, definir la evolución de la enfermedad, realizar la monitorización epidemiológica de la enfermedad y educar a médicos y pacientes (cuadro 39.1). Las técnicas moleculares e inmunológicas utilizadas en muchos de estos procedimientos se describen en los capítulos 5 y 6.

Cuadro 39.1 Métodos de laboratorio para diagnosticar infecciones víricas

Examen citológico
Microscopia electrónica
Aislamiento y cultivo del virus
Detección de proteínas víricas (antígenos y enzimas)
Detección de material genético vírico
Serología

Se han producido muchos avances recientes que han modificado el diagnóstico vírico de laboratorio en las muestras clínicas. Los métodos son más rápidos y sensibles, menos costosos, técnicamente más sencillos y están disponibles comercialmente. Entre ellos se incluyen las técnicas de amplificación genómica y de secuenciación genómica para la identificación directa del virus, mejores reactivos de anticuerpos y pruebas más sensibles para el estudio serológico y de antígenos, y análisis automatizados que pueden identificar múltiples virus (multiplex). A menudo no es necesario aislar el microorganismo, y se evita para reducir el riesgo del personal de laboratorio y de otros servicios. El tiempo de respuesta más rápido permite la elección del tratamiento adecuado, ya sea antiviral, antibacteriano o de otro tipo.

Obtención de muestras

La elección de la muestra adecuada depende del diagnóstico diferencial del paciente y de las pruebas que se van a realizar (tabla 39.1). La elección suele ser complicada debido a que diversos virus son capaces de producir un mismo cuadro clínico. Por ejemplo, la aparición de síntomas de meningitis durante el verano sugiere un arbovirus, en cuyo caso se debería recoger una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre, o un enterovirus, en cuyo caso se deberán tomar muestras de LCR, torundas de garganta y muestras de heces para el análisis del genoma y el posible aislamiento del virus. Una encefalitis focal con localización en el lóbulo temporal precedida de cefaleas y desorientación es indicativa de una infección por el virus del herpes simple (VHS), para lo cual el LCR puede analizarse relativamente rápido para determinar la presencia de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) por medio de amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Tabla 39.1

Muestras para diagnóstico vírico

Virus patógenos habituales	Muestras para cultivo	Técnicas y comentarios
VÍAS RESPIRATORIAS		
Virus de la gripe, paramixovirus, coronavirus, rinovirus, enterovirus (picornavirus)	Lavado nasal, hisopo de garganta, hisopo nasal, esputo	RT-PCR, ELISA, los análisis múltiples detectan varios agentes; cultivo celular
TUBO DIGESTIVO		
Reovirus, rotavirus, adenovirus, virus de Norwalk, otros calicivirus	Heces, hisopo rectal	PCR, RT-PCR, ELISA; los virus no se cultivan
EXANTEMA MACULOPAPULAR		
Adenovirus, enterovirus (picornavirus)	Hisopo de garganta, hisopo rectal	PCR, RT-PCR
Virus de la rubéola, virus del sarampión	Orina	RT-PCR, ELISA
EXANTEMA VESICULAR		
Virus Coxsackie, echovirus, VHS, VVZ	Líquido de vesículas, raspado o hisopo, enterovirus en heces	VHS y VVZ: raspado vesicular (frotis de Tzanck), cultivo celular; PCR, IF; enterovirus: RT-PCR
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (MENINGITIS ASÉPTICA, ENCEFALITIS)		
Enterovirus (picornavirus)	Heces, LCR	RT-PCR
Arbovirus (p. ej., togavirus, bunyavirus)	Sangre, LCR; raramente se cultiva	RT-PCR, serología; los análisis múltiples detectan varios agentes
Virus de la rabia	Tejido, saliva, biopsia cerebral, LCR	IF en la biopsia, RT-PCR
VHS, CMV, virus del sarampión, virus de la parotiditis	LCR	PCR o RT-PCR, aislamiento del virus y análisis del antígeno
APARATO URINARIO		
Adenovirus, CMV	Orina	PCR; el CMV se puede eliminar sin enfermedad aparente
SANGRE		
VIH, virus de la leucemia de linfocitos T humana, virus de las hepatitis B, C y D, VEB, CMV, VHH-6	Sangre	ELISA para detección de antígeno o anticuerpo, PCR, RT-PCR; análisis múltiples

CMV, citomegalovirus; *ELISA,* análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *IF,* inmunofluorescencia; *LCR,* líquido cefalorraquídeo; *PCR,* reacción en cadena de la polimerasa; *RT-PCR,* reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; *VEB,* virus de Epstein-Barr; *VHH-6,* virus del herpes humano de tipo 6; *VHS,* virus del herpes simple; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana; *VVZ,* virus de la varicela-zóster.

Las muestras se deben obtener en una etapa precoz de la fase aguda de la infección, antes de que deje de eliminarse el virus. Por ejemplo, los virus respiratorios solamente se pueden aislar durante un período comprendido entre 3 y 7 días, y su diseminación puede interrumpirse con anterioridad a la desaparición de los síntomas. El VHS y el virus de la varicela-zóster (VVZ), o el ADN del virus, no se pueden obtener de las lesiones si han transcurrido más de 5 días desde la aparición de la sintomatología. Tan solo es posible aislar un enterovirus del LCR 2-3 días después de la aparición de las manifestaciones del sistema nervioso central. Además, el anticuerpo producido como respuesta a la infección puede impedir la detección del virus.

Cuanto menor sea el intervalo transcurrido entre la obtención de la muestra y su remisión al laboratorio, mayor será la posibilidad de aislar un virus. Los motivos son que muchos virus son lábiles y que las muestras son susceptibles de contaminación bacteriana o fúngica. La mejor forma de transportar y almacenar los virus es en hielo y en un medio especial que contenga antibióticos y proteínas, como albúmina sérica o gelatina. Cuando los virus con envoltura (p. ej., VHS, VVZ, virus de la gripe) se mantienen a temperatura ambiente o congelados a −20 °C se producen disminuciones significativas en los títulos de infección. Esto constituye un riesgo menor para los virus sin envoltura (p. ej., adenovirus, enterovirus).

Citología

Muchos virus producen unos efectos citopatológicos (ECP) característicos. Entre estos, en las muestras tisulares o los cultivos celulares figuran modificaciones de la morfología celular, lisis celular, formación de vacuolas, sincitios y cuerpos de inclusión. Los **sincitios** son células gigantes multinucleadas formadas como consecuencia de la fusión vírica de células individuales (fig. 39.1). *Los paramixovirus, el VHS, el VVZ y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) estimulan la formación de sincitios.* Los **cuerpos de inclusión** constituyen cambios histológicos de las células provocados por componentes víricos o bien alteraciones de las estructuras celulares inducidas por los virus. Por ejemplo, los cuerpos de inclusión basófilos nucleares (en «ojo de búho») presentes en las células de tejidos infectados por citomegalovirus (CMV) (v. cap. 43, fig. 43.17) o en el sedimento de la orina de pacientes con una infección se identifican con facilidad. Las inclusiones nucleares de Cowdry de tipo A en las células o en los grandes sincitios (múltiples células fundidas) son un hallazgo característico en las células infectadas por VHS o VVZ (fig. 39.2). La rabia se puede diagnosticar cuando se encuentran cuerpos de Negri citoplasmáticos (inclusiones del virus de la rabia) en los tejidos cerebrales (fig. 39.3).

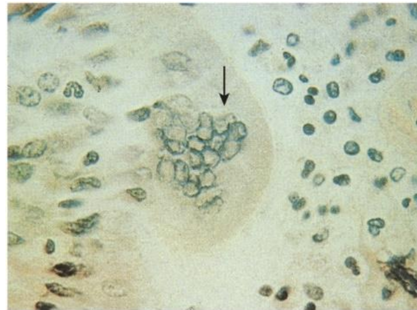


FIG. 39.1 Formación de sincitios provocada por el virus del sarampión. Células gigantes multinucleadas *(flecha)* visibles en un corte histológico de una biopsia pulmonar de una neumonía de células gigantes producida por el virus del sarampión en un niño inmunodeprimido. (De Hart, C., Broadhead, R.L., 1992. *A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases.* Wolfe, London, UK.)

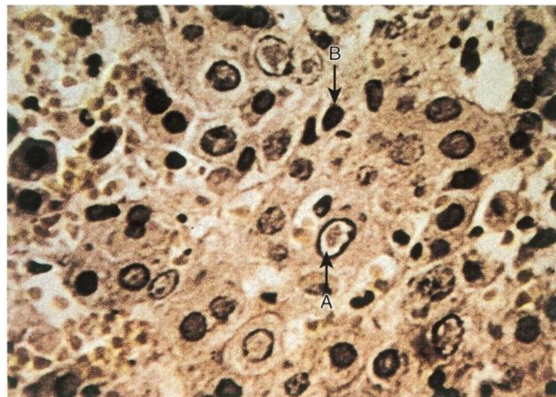


FIG. 39.2 Efecto citopatológico inducido por el virus del herpes simple (VHS). Una muestra de biopsia de un hígado infectado por VHS muestra un cuerpo de inclusión intranuclear eosinofílico de Cowdry de tipo A *(A)* rodeado de un halo y un anillo de cromatina marginal en la membrana nuclear. Una célula infectada *(B)* presenta un núcleo condensado más pequeño (picnótico). (Por cortesía del Dr. J.I. Pugh, St. Albans City Hospital, Hertfordshire, England; de Emond R.T., Rowland H.A.K., 1995. *A Color Atlas of Infectious Diseases,* third ed. Mosby, London, UK.)

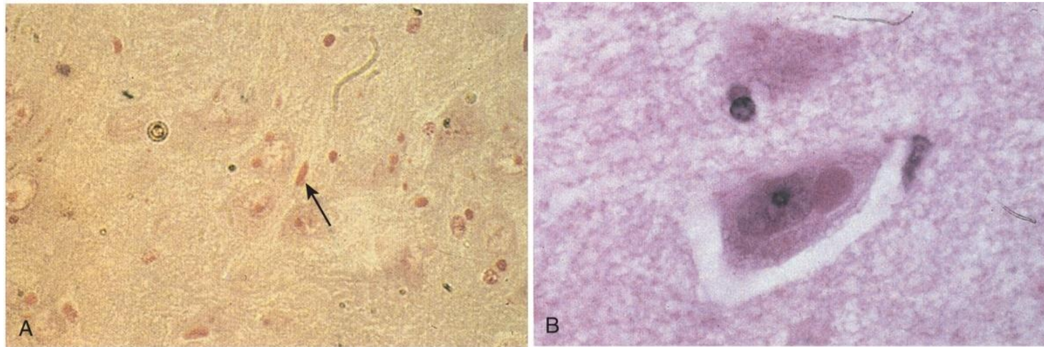


FIG. 39.3 Cuerpos de Negri producidos por el virus de la rabia. (A) Corte de cerebro de un paciente con rabia que presenta cuerpos de Negri *(flecha)*. (B) Imagen con aumento de otra muestra de biopsia. (A, De Hart, C., Broadhead, R.L., 1992. *A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases.* Wolfe, London, UK.)

A menudo, las muestras citológicas se analizan para comprobar la presencia de antígenos víricos o bien se detecta la presencia de genoma viral mediante hibridación *in situ,* o se procesan para PCR con el fin de llevar a cabo una identificación rápida y definitiva. Estas pruebas son específicas para cada virus y se deben seleccionar conforme al diagnóstico diferencial. Los distintos métodos empleados se describen más adelante.

Microscopia electrónica

La microscopia electrónica no es una técnica de laboratorio estándar en la clínica, si bien se puede utilizar para detectar e identificar algunos virus cuando existe un número suficiente de partículas víricas. La adición de un anticuerpo específico del virus a una muestra puede hacer que las partículas se agrupen, facilitando así la detección e identificación simultáneas del virus (inmunomicroscopia electrónica). Los virus entéricos (p. ej., los rotavirus), que se producen en abundancia y que tienen una morfología característica, pueden detectarse en las heces mediante estos métodos. También se puede examinar si un tejido adecuadamente procesado, procedente de una biopsia o una muestra clínica, contiene estructuras víricas.

Aislamiento y cultivo del virus

El aislamiento de los virus permite su estudio posterior y el archivo de muestras, pero puede poner al personal en situación de riesgo de infección. Los virus pueden crecer en cultivos tisulares, huevos embrionados o animales de experimentación (cuadro 39.2). A pesar de que todavía se utilizan huevos embrionados para cultivar virus para algunas vacunas (p. ej., gripe), estos han sido sustituidos por cultivos celulares en el aislamiento rutinario de los virus en los laboratorios clínicos. En los laboratorios clínicos rara vez se utilizan animales de experimentación para aislar virus.

Cuadro 39.2 Formas de transmisión de los virus

Personas
Animales: vacas (p. ej., vacuna de la viruela de Jenner), pollos, ratones, ratas, ratones lactantes
Huevos embrionados
Cultivos de órganos
Cultivos tisulares
Primarios
Líneas celulares diploides
Líneas celulares tumorales o inmortalizadas

Cultivo celular

Para cultivar virus se utilizan tipos específicos de células de cultivo tisular. Los **cultivos de células primarias** se obtienen por tratamiento de órganos animales específicos con tripsina o colagenasa. Las células obtenidas con este método se cultivan en monocapa (fibroblastos o células epiteliales), en forma de organoides (miniórganos) o en suspensión (linfocitos) en medios artificiales complementados con suero bovino u otra fuente de factores de crecimiento. Las células primarias se pueden separar y crecen en nuevas monocapas para convertirse en cultivos celulares secundarios. Las **líneas celulares diploides** son cultivos de un único tipo de célula con los que se puede hacer un gran número de pases, aunque finito, antes de presentar signos de senescencia o experimentar cambios significativos en sus características. Las **líneas celulares tumorales** y las **líneas celulares inmortalizadas,** generalmente iniciadas a partir de tumores humanos o animales o tras el tratamiento de células primarias con productos químicos o virus oncogénicos, se componen de células de un solo tipo que pueden ser sometidas a pases continuos sin envejecer.

Las células primarias de riñón de mono son muy adecuadas para llevar a cabo el aislamiento del virus de la gripe, paramixovirus, muchos enterovirus y algunos adenovirus. Las células diploides fetales humanas, que generalmente son fibroblastos, permiten el crecimiento de un amplio abanico de virus (p. ej., VHS, VVZ, CMV, adenovirus, picornavirus). Las células HeLa, una línea continua de células epiteliales derivada de un cáncer cervical humano, son también adecuadas para aislar muchos virus diferentes, entre ellos el virus respiratorio sincitial, los adenovirus y el VHS. Muchos virus con importancia clínica se pueden aislar al menos con alguno de estos cultivos celulares.

Detección vírica

Un virus se puede detectar e identificar inicialmente mediante la observación de los ECP que producen en la monocapa celular (fig. 39.4; cuadro 39.3) o bien mediante técnicas de inmunofluorescencia o de análisis genómico del cultivo celular infectado. Se forma una placa cuando un único virus infecta, se disemina y destruye las células circundantes. El tipo de cultivo celular, las características de los ECP y la rapidez del crecimiento vírico se pueden utilizar para identificar inicialmente muchos virus clínicamente importantes. Este planteamiento de la identificación de los virus es parecido al que se utiliza en la identificación de bacterias, que se basa en la proliferación y la morfología de las colonias en medios diferenciales selectivos.

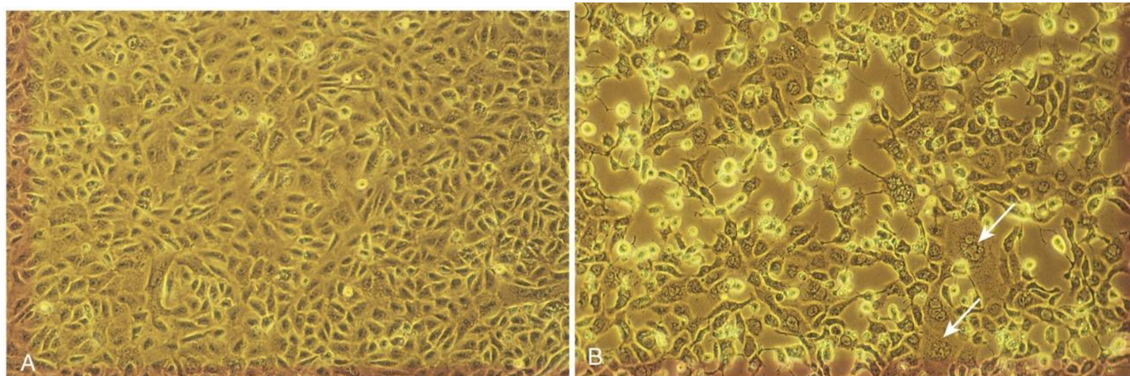


FIG. 39.4 Efecto citopatológico de una infección por el virus del herpes simple (VHS). (A) Cultivo de células Vero no infectadas que muestra una estirpe celular de riñón de mono verde africano. (B) Imagen de células Vero infectadas por el VHS-1 en la que se aprecian células redondeadas, células multinucleadas y desaparición de la monocapa. Las *flechas* señalan los sincitios.

Cuadro 39.3 Efectos citopatológicos de los virus[a]

Muerte celular:

- Redondeamiento celular
- Degeneración
- Agregación
- Pérdida de adherencia al sustrato

Cambios histológicos característicos: cuerpos de inclusión en el núcleo o en el citoplasma, marginación de la cromatina

Sincitios: células multinucleadas gigantes fruto de la fusión celular provocada por el virus

Cambios en la superficie celular:

Expresión del antígeno vírico
Hemadsorción (expresión de hemaglutinina)

[a] Los efectos pueden ser característicos de virus específicos.

Algunos virus crecen lentamente, no lo hacen en absoluto o bien no provocan ningún ECP en las líneas celulares que habitualmente se utilizan en los laboratorios de virología clínica. Algunos virus causan enfermedades que suponen un riesgo para el personal de laboratorio. El diagnóstico de la infección por estos virus no se realiza mediante cultivo, sino a partir de los resultados de las pruebas serológicas o la detección de genoma o proteínas víricos.

Las propiedades víricas características también se pueden utilizar para identificar virus. Por ejemplo, el virus de la rubéola no causa ningún ECP, pero impide (interfiere) la replicación de los picornavirus en un proceso denominado **interferencia heteróloga,** fenómeno que se puede utilizar para detectarlo. Las células infectadas por el virus de la gripe, el virus parainfluenza, el virus de la parotiditis y el togavirus expresan una glucoproteína vírica (hemaglutinina) que aglutina los eritrocitos de determinadas especies animales en la superficie de la célula infectada **(hemadsorción)** (fig. 39-5). Cuando estos virus se liberan en el medio de cultivo celular, se pueden detectar gracias a la aglutinación de los eritrocitos, un proceso conocido como **hemaglutinación.** La cepa de virus se puede identificar por medio de anticuerpos específicos que bloquean la hemaglutinación, un proceso denominado **inhibición de la hemaglutinación (IH).** Un método innovador de detección del VHS emplea células de cultivo tisular modificadas genéticamente que expresan el gen de la β-galactosidasa y adquieren una coloración azulada al ser infectadas por el VHS (sistema ligado a enzimas inducible por virus).

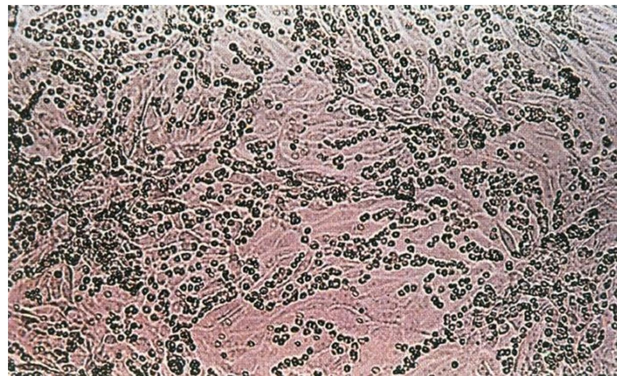


FIG. 39-5 Hemadsorción de eritrocitos sobre células infectadas por el virus de la gripe, virus de la parotiditis, virus parainfluenza o togavirus. Estos virus expresan hemaglutinina en sus superficies, que se une a los eritrocitos de determinadas especies animales.

Los virus se pueden cuantificar mediante la determinación de la dilución mayor que conserva las siguientes propiedades **(título):**

1. **Dosis de cultivo tisular (DCT_{50}):** título de virus que provoca efectos citopatológicos en la mitad de las células de cultivo celular.
2. **Dosis letal (DL_{50}):** título de virus que destruye el 50% de un conjunto de animales incluidos en la prueba.
3. **Dosis infecciosa (DI_{50}):** título de virus que provoca un síntoma identificable, la formación de anticuerpos u otra respuesta en el 50% de un conjunto de animales participantes en la prueba.

El número de virus infecciosos también se puede evaluar por medio de un recuento de las placas producidas por diluciones de la muestra a la décima parte **(unidades formadoras de placas).** La proporción de partículas víricas (en la microscopia electrónica) con relación a las unidades formadoras de placas **(proporción de partículas con relación a unidades formadoras de placas)** siempre es mucho mayor de 1 como consecuencia de la producción de un número elevado de partículas víricas defectuosas durante el proceso de replicación vírica.

Detección de material genético vírico

La secuencia genética de un virus es una característica diferencial importante de la familia, el tipo y la cepa del virus (v. cap. 5 y cuadro 39.4). Las sondas genéticas específicas de secuencias, las técnicas de amplificación genómica y los métodos de secuenciación de nueva generación hacen posible la detección, la identificación y la cuantificación, con un riesgo mínimo de infección por el patógeno vírico.

Cuadro 39.4 Análisis de proteínas y ácidos nucleicos víricos

Proteínas

- Detección de antígenos (p. ej., inmunofluorescencia directa e indirecta, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas, Western blot)
- Patrones proteínicos (electroforesis)
- Actividades enzimáticas (p. ej., transcriptasa inversa)
- Hemaglutinación y hemadsorción

Ácidos nucleicos

- PCR (ADN)
- PCR con transcriptasa inversa (ARN)
- PCR cuantitativa en tiempo real
- Cadena ramificada de ADN y otras pruebas relacionadas (ADN, ARN)
- Secuenciación del genoma
- Patrones de digestión con endonucleasa de restricción
- Tamaño del ARN segmentado de origen vírico (electroforesis)
- Hibridación del ADN del genoma *in situ* (citoquímica)
- Southern, Northern y dot blot

ADN, ácido desoxirribonucleico; *ARN,* ácido ribonucleico; *PCR,* reacción en cadena de la polimerasa.

Amplificación genómica

Para muchos laboratorios, el método de elección para la detección, la cuantificación y la identificación de virus emplea técnicas de amplificación del genoma, como la **PCR** para genomas ADN, la **PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR)** para genomas de ácido ribonucleico (ARN) y la **PCR en tiempo real** para la identificación y la cuantificación de ARN o ADN. El uso de cebadores adecuados para PCR puede facilitar la amplificación de hasta un millón de veces de la secuencia diana en pocas horas. Esta técnica es especialmente útil para detectar secuencias latentes e integradas de virus, como retrovirus, herpesvirus, papilomavirus y otros papovavirus, así como las secuencias de virus presentes a bajas concentraciones y aquellos cuyo aislamiento resulta complejo o peligroso a partir de cultivos celulares. La RT-PCR utiliza una transcriptasa inversa de origen retrovírico para convertir el ARN vírico en ADN y permite la amplificación por PCR de las secuencias de ácido nucleico vírico.

Se han comercializado sistemas automáticos que analizan un panel de microorganismos en múltiples muestras. Estos sistemas procesan la muestra, concentran las secuencias genómicas, amplifican simultáneamente los genomas de los diferentes microorganismos (multiplex) y después utilizan técnicas rápidas para detectar el ADN amplificado e indicar la presencia del genoma vírico. Por ejemplo, un panel comercial para microorganismos respiratorios detecta 17 virus y 3 bacterias.

La **PCR en tiempo real** es una técnica rápida para identificar y cuantificar la cantidad de genoma, que puede ser extrapolado a los niveles en el paciente **(carga vírica).** La concentración de genoma vírico (genomas ARN que se convierten primero en ADN) es proporcional a la tasa inicial de amplificación por PCR del ADN genómico. Esta prueba se automatiza fácilmente, y es importante para la identificación de muchos virus y para cuantificar la concentración sanguínea del genoma del VIH y de otros virus.

La técnica de PCR es el prototipo de otra serie de técnicas de amplificación genómica. La **amplificación basada en la transcripción** emplea una transcriptasa inversa y cebadores específicos para secuencias víricas con el propósito de sintetizar ADN complementario (ADNc), y también une una secuencia reconocida por la ARN polimerasa dependiente de ADN del bacteriófago T7 al ADN de la muestra. La ARN polimerasa de T7 transcribe el ADN en ARN. A continuación, las nuevas secuencias de ARN participan de nuevo en la reacción para amplificar la secuencia relevante. El genoma amplificado se detecta mediante hibridación de una sonda de ADN luminiscente. A diferencia de lo que sucede en la prueba de PCR, estas reacciones no exigen la utilización de instrumentación especializada.

Otras técnicas de amplificación y detección genómicas son similares conceptualmente al análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). Estos abordajes emplean secuencias inmovilizadas de ADN que son complementarias para una secuencia genómica vírica relevante y permiten capturar el genoma vírico. Posteriormente se unen a otra secuencia complementaria que contiene un marcador que se puede detectar con un anticuerpo o con otro sistema de detección. Los métodos de ELISA se pueden utilizar después para detectar la presencia del genoma vírico. Al igual que la técnica de ELISA, estos métodos se pueden automatizar y configurar para analizar un panel de virus.

Los genomas víricos también se pueden analizar después de la amplificación genómica. Habitualmente se utilizan métodos para secuenciar el ADN (**secuenciación de nueva generación**) rápidos y económicos. Tras haber obtenido la secuencia de un fragmento o de todo el genoma, se puede determinar su identidad mediante la comparación automática con bases de datos conocidas.

Análisis *in situ*

Se pueden utilizar **sondas de ADN** específicas de virus, como anticuerpos, como herramientas sensibles y específicas para detectar un virus. Estas sondas permiten detectar el virus incluso aunque no se replique. Las secuencias genéticas víricas específicas en muestras de biopsia de tejidos fijas y permeabilizadas se pueden detectar mediante **hibridación *in situ*** (p. ej., **hibridación *in situ* fluorescente [FISH]**). El análisis con sondas de ADN es especialmente útil para detectar virus con replicación lenta o no productivos, como el CMV y el virus del papiloma humano, o cuando no se puede detectar el antígeno vírico utilizando pruebas inmunológicas (v. fig. 5.1).

Detección de proteínas víricas

Durante la replicación del virus se producen enzimas víricas y otras proteínas, que se pueden detectar por métodos bioquímicos, inmunológicos y moleculares (v. cuadro 39.4). Las proteínas víricas se pueden separar mediante electroforesis, y utilizarse sus patrones para identificar y distinguir diferentes virus. Por ejemplo, las proteínas de células infectadas por el VIH y las proteínas de partículas víricas separadas mediante electroforesis muestran diferentes patrones para los diferentes tipos y cepas del VHS-1 y el VHS-2.

La detección y el análisis de enzimas o actividades características permiten identificar y cuantificar virus específicos. Por ejemplo, la presencia de transcriptasa inversa en el suero o en el cultivo celular indica la presencia de un retrovirus o un hepadnavirus. Se pueden utilizar anticuerpos como herramientas sensibles y específicas para detectar, identificar y cuantificar el virus y los antígenos víricos en muestras clínicas o cultivos celulares (inmunohistoquímica). En concreto, los anticuerpos monoclonales o monoespecíficos son útiles para distinguir virus diferentes. Los antígenos víricos en la superficie celular o en el interior de la célula se pueden detectar mediante **inmunofluorescencia** y **enzimoinmunoanálisis (EIA)** (v. figs. 6.2 y 6.3). Los virus o antígenos liberados desde las células infectadas se pueden detectar y cuantificar mediante **ELISA, aglutinación en látex (AL)** (v. cap. 6 para las definiciones) y variaciones de estos métodos. Se han comercializado kits de estudio para detectar agentes víricos únicos y múltiples (multiplex). Se pueden utilizar kits de detección rápidos similares a ELISA, parecidos a las pruebas de embarazo, para la gripe y el VIH.

Significado de la detección de virus

En general puede considerarse que la detección de cualquier virus en los tejidos del huésped, el LCR, la sangre o el líquido vesicular es un hallazgo muy significativo. Sin embargo, también puede diseminarse el virus sin ninguna relación con los síntomas de la enfermedad. Determinados virus se pueden diseminar de forma intermitente sin que causen síntomas en la persona afectada durante períodos que van de semanas (enterovirus en las heces) a muchos meses o años (VHS o CMV en la bucofaringe y la vagina; adenovirus en la faringe y el tubo digestivo). De igual manera, puede que un resultado negativo no sea concluyente porque la muestra puede haber sido manipulada de forma inadecuada, puede contener un anticuerpo neutralizante o se puede haber obtenido antes o después del período de diseminación del virus.

Serología vírica

La respuesta inmunitaria humoral contiene los antecedentes de cuadros infecciosos del paciente. Se utilizan estudios serológicos para identificar los virus difíciles de aislar y cultivar en cultivos celulares, así como para aquellos virus que provocan enfermedades de larga duración (p. ej., VEB, VHB, VIH) (v. cuadro 6.2). Las pruebas serológicas se pueden utilizar para identificar un virus y su cepa o serotipo con el fin de determinar si se trata de una enfermedad aguda o crónica y definir si la infección es de tipo primario o bien constituye una reinfección. La detección de **anticuerpos de tipo inmunoglobulina (Ig) M específicos del virus,** que aparecen durante las primeras 2 o 3 semanas de una infección primaria, generalmente revela una infección primaria reciente. La **seroconversión** está indicada por al menos un **incremento del cuádruple en el título de anticuerpos** entre el suero obtenido durante la fase aguda de la enfermedad y el obtenido por lo menos 2 o 3 semanas después durante la fase de convalecencia. La reinfección o la posterior recurrencia a lo largo de la vida provocan una respuesta anamnésica (secundaria o de recuerdo). Los títulos de anticuerpos pueden mantenerse altos en pacientes que padecen recurrencias frecuentes de una enfermedad (p. ej., herpesvirus).

Debido a la imprecisión inherente de los análisis serológicos basados en diluciones seriadas, se necesita un aumento hasta el cuádruple del título de anticuerpos entre el suero de la fase aguda y la convaleciente para indicar seroconversión. Por ejemplo, las muestras con 512 y 1.023 unidades de anticuerpos generarían una señal en una dilución de 1:512, pero no en una de 1:1.024, y en ambas el título se consideraría 512. Por otro lado, las muestras con 1.020 y 1.030 unidades no son significativamente diferentes, pero se identificarían como títulos de 512 y 1.024, respectivamente.

La presencia de anticuerpos contra determinados antígenos víricos clave y sus títulos se puede utilizar para identificar la fase de la enfermedad provocada por determinados virus. Este planteamiento es especialmente útil para el diagnóstico de las enfermedades víricas de evolución lenta (p. ej., mononucleosis infecciosa producida por el virus de Epstein-Barr [VEB], hepatitis B) (v. caps. 43 y 55). En general, los primeros anticuerpos que se detectan son los que van dirigidos contra los antígenos más accesibles para el sistema inmunitario (p. ej., expresados en el virión o en las superficies de las células infectadas). En una fase más avanzada de la infección, cuando las células han sido lisadas por el virus infectante o por la respuesta inmunitaria celular, se detectan los anticuerpos contra las proteínas y enzimas víricas intracelulares. Por ejemplo, los anticuerpos fabricados contra antígenos de la envoltura y la cápside del VEB se detectan en primer lugar. Posteriormente, durante la convalecencia, se detectan anticuerpos contra antígenos nucleares, como el antígeno nuclear del VEB.

Se puede utilizar una **batería** o un **panel serológico** para el análisis de diversos virus en el diagnóstico de determinadas enfermedades. Por ejemplo, el VHS y los virus de la parotiditis, las encefalitis equinas occidental y oriental, la encefalitis de San Luis, la encefalitis del Nilo Occidental y la encefalitis de California se pueden incluir en un panel de análisis de enfermedades del sistema nervioso central. Un método de ELISA que detecta anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2 y contra la proteína p24 del VIH ha eliminado la necesidad del estudio de confirmación mediante Western blot en la infección por el VIH.

Métodos de análisis serológicos

Los análisis serológicos utilizados en virología se enumeran en el cuadro 6.1. Los **análisis de neutralización** e **IH** estudian los anticuerpos basándose en el reconocimiento y la unión a los virus. Los anticuerpos que recubren el virus inhiben su unión a las células indicadoras y la posterior infección (fig. 39.6). En el caso de la IH, los anticuerpos del suero del paciente impiden que una cantidad estandarizada de virus se una a los eritrocitos y los aglutine.

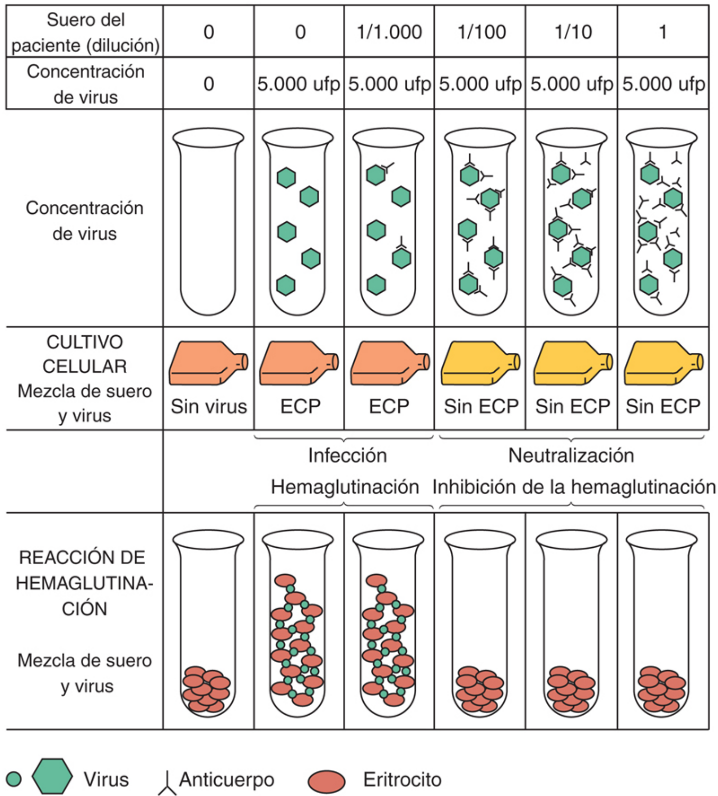


FIG. 39.6 Análisis de neutralización, hemaglutinación e inhibición de la hemaglutinación. En el análisis presentado se incubaron diluciones 1/10 de suero con el virus. A continuación se añadieron cantidades iguales de la mezcla a cultivos celulares o eritrocitos. En ausencia del anticuerpo, el virus infectó el cultivo monocapa (indicado por el efecto citopatológico *[ECP]*) o provocó la hemaglutinación (es decir, formó una suspensión de eritrocitos similar a un gel). En presencia del anticuerpo, se bloqueó la infección, evitando el ECP (neutralización) o se inhibió la hemaglutinación, permitiendo que los eritrocitos formaran grumos. El título del anticuerpo en el suero era de 100. *ufp*, unidades formadoras de placa.

El análisis de fluorescencia indirecta de anticuerpos y los inmunoanálisis en fase sólida como la AL y la técnica **ELISA** se utilizan habitualmente para detectar y cuantificar el antígeno vírico y el anticuerpo antivírico. La prueba de ELISA se utiliza para cribar las donaciones de sangre con el fin de excluir a las personas seropositivas para los virus de la hepatitis B, la hepatitis C y el VIH. El **Western blot** se puede utilizar para determinar las proteínas específicas reconocidas por el suero del paciente, y se utilizó para confirmar la seroconversión y, por tanto, la infección por el VIH (fig. 39.7).

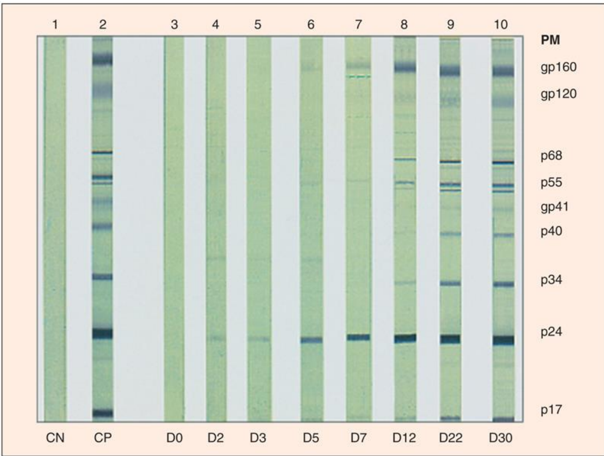


FIG. 39.7 Análisis Western blot de antígenos y anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los antígenos proteicos del VIH se separan por electroforesis y se depositan sobre tiras de papel de nitrocelulosa. Cada tira se incuba con anticuerpos del paciente, se lava para eliminar cualquier anticuerpo no unido y luego se hace reaccionar con anticuerpo antihumano conjugado con una enzima y con sustrato cromóforo. El suero de las personas infectadas por el VIH conjuga e identifica las principales proteínas antigénicas del VIH. Estos datos ponen de manifiesto la seroconversión de un sujeto infectado por el VIH con suero obtenido los días 0 *(D0)* a 30 *(D30)* en comparación con un control positivo *(CP)* y un control negativo *(CN)*. *PM*, peso molecular. (De Kuritzkes, D.R., 2004. Diagnostic tests for HIV infection and resistance assays. En: Cohen, J., Powderly, W.G. *Infectious Diseases*, second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

Limitaciones de los métodos serológicos

La presencia de un anticuerpo antivírico indica una infección previa, pero no basta para indicar cuándo se produjo. Asimismo, en los análisis se dan resultados falsos positivos o falsos negativos que también pueden confundir el diagnóstico. Por otra parte, los anticuerpos del paciente pueden estar unidos al antígeno vírico (tal como sucede en los pacientes con hepatitis B) y formar inmunocomplejos que impiden la detección del anticuerpo. Las reacciones serológicas cruzadas entre los distintos virus también pueden generar confusión con respecto a la identidad del agente infectante (p. ej., los virus parainfluenza y de la parotiditis expresan antígenos similares). A la inversa, el anticuerpo utilizado en el análisis puede ser excesivamente específico (como ocurre en el caso de un gran número de anticuerpos monoclonales) y es posible que no reconozca cepas de virus de la misma familia y dé lugar a un resultado falso negativo (p. ej., rinovirus). Una buena comprensión de la sintomatología clínica y el conocimiento de las limitaciones y las posibles dificultades de los análisis serológicos facilitarán el proceso de elaboración del diagnóstico.

Bibliografía

Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl. 4):S326–S330.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

Tille PM. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. Fourteenth ed. St Louis: Elsevier; 2017.

Fairfax MR, Bluth MH. Diagnostic molecular microbiology: a 2018 Snapshot. *Clin Lab Med*. 2018;38:253–276: https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.02.004.

Ginocchio CG, McAdam AJ. Current best practices for respiratory virus testing. *J Clin Micro*. 2011;49:S44–S48.

Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. Seventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:49–78.

Jerome KR, Lennette EH. *Laboratory Diagnosis of Viral Infections*. Fourth ed. New York: Informa Health Care; 2010.

Doern CD. *Pocket Guide to Clinical Microbiology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2018.

Persing DH, et al. *Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice*. Third ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2016.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.

Loeffelholz ML, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA. *Clinical Virology Manual*. Fifth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2016.

Páginas web

Diagnostic methods in virology. http://virology-online.com/general/Tests.htm. [fecha de última consulta: 22 de junio de 2018].

Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1797634/.

Preguntas

1. Se obtiene tejido cerebral durante la autopsia de un paciente que falleció de rabia. ¿Qué procedimientos se podrían utilizar para confirmar la presencia de células infectadas por el virus de la rabia en el tejido cerebral?
2. Se toma un frotis cervical para la tinción de Papanicolaou de una mujer con un papiloma vaginal (verruga). Algunos tipos de papiloma se han asociado a la aparición de un carcinoma cervical. ¿Qué método o métodos se deberían utilizar para detectar e identificar el tipo de papiloma del frotis cervical?
3. Un caso legal se resolvería si se identificase el origen de una infección por VHS. Se obtiene suero y cepas víricas del paciente infectado y de dos contactos. ¿Qué métodos se podrían utilizar para determinar si el paciente presenta una infección por el VHS-1 o el VHS-2? ¿Qué método se podría utilizar para comparar el tipo y la cepa de VHS procedente de cada uno de los tres sujetos?
4. Un hombre de 50 años presenta síntomas similares a los de la gripe. La siguiente figura muestra los resultados de los análisis de IH con muestras de suero obtenidas cuando se manifestó la enfermedad (fase aguda) y 3 semanas después. Se presentan los datos de IH de la cepa actual del virus de la gripe A (H3N2). La hemaglutinación se indica mediante círculos rellenos. ¿Presenta el paciente una infección actual por la cepa del virus de la gripe A?

5. Un policía se pincha accidentalmente en el dedo con la aguja de la jeringa de un drogadicto. Le preocupa haber adquirido la infección por el VIH. Un mes más tarde se toman muestras del policía para analizarlas. ¿Qué análisis serían adecuados para determinar si existe una infección por este virus? En este caso, podría ser demasiado pronto para detectar una respuesta de anticuerpos contra el virus.

40: Fármacos antivirales y control de las infecciones

A diferencia de las bacterias, los virus son parásitos intracelulares obligados que utilizan la infraestructura biosintética de la célula huésped y sus enzimas para su replicación (v. cap. 36). Por tanto, es mucho más difícil inhibir la replicación vírica sin provocar simultáneamente una cierta toxicidad al organismo huésped. La mayor parte de los fármacos antivirales se dirigen contra enzimas codificadas por los virus o estructuras víricas que desempeñan una función clave en el proceso de replicación. La mayoría de estos compuestos son inhibidores bioquímicos clásicos de enzimas codificadas por virus. Algunos antivirales actúan, en realidad, estimulando las respuestas inmunitarias innatas que confieren protección al huésped.

Se han comercializado fármacos antivirales para virus que provocan una morbilidad y mortalidad significativas, a la vez que presentan objetivos razonables para la acción farmacológica (cuadro 40.1), pero a diferencia de los fármacos antibacterianos, la actividad de casi todos los fármacos antivirales está limitada a virus concretos. Los antivirales se pueden utilizar como profilaxis y tratamiento. Muchos fármacos antivirales producen efectos adversos graves debido a su toxicidad. Tal como ha ocurrido con los fármacos antibacterianos, también está apareciendo un fenómeno de resistencia a los fármacos antivirales, lo que constituye un problema creciente debido a la elevada tasa de mutación de los virus, especialmente los virus ARN, y la larga duración del tratamiento en algunos pacientes con infecciones crónicas, especialmente en individuos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]).

Cuadro 40.1 Virus que se pueden tratar con fármacos antivirales

Virus del herpes simple
Virus de la varicela-zóster
Citomegalovirus
Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus de la gripe A y B
Adenovirus
Virus respiratorio sincitial
Virus de la hepatitis B y C
Papilomavirus

Objetivos de los fármacos antivirales

Los diferentes objetivos de los fármacos antivirales (p. ej., estructuras, enzimas o procesos importantes o esenciales para la producción de virus) se describen con relación a las etapas del ciclo de replicación vírica que inhiben. Estos objetivos y sus productos antivirales respectivos se listan en la tabla 40.1 (v. también fig. 36.8).

Tabla 40.1

Ejemplos de dianas de fármacos antivirales

Fase de la replicación y objetivo	Agente	Virus diana
Unión	Análogos peptídicos de la proteína de adherencia	VIH (antagonista del correceptor CCR5)
	Anticuerpos neutralizantes	La mayoría de los virus
	Sulfatos de heparano y de dextrano	VIH, VHS
Penetración y pérdida de envoltura	Amantadina, rimantadina	Virus de la gripe A
	Tromantadina, docosanol	VHS
	Arildona, disoxaril, pleconaril	Picornavirus
Transcripción	Interferón	VHC, papilomavirus
	Sofosbuvir, dasabuvir	VHC
	Baloxavir marboxilo	Gripe A y B
	Oligonucleótidos inversos	—

Hipermutación/análogos de guanosina	Ribavirina	VHC, virus respiratorio sincitial, virus de la fiebre de Lassa
Síntesis proteica	Interferón	VHC, papilomavirus
Replicación del ADN (polimerasas)	Análogos de nucleósidos	Herpesvirus, VIH, virus de la hepatitis B, poxvirus, adenovirus, etc.
	Fosfonoformato y ácido fosfonoacético	Herpesvirus
Aceptores de nucleósidos (timidina cinasa)	Análogos de nucleósidos	VHS, virus de la varicela-zóster
Ensamblaje (proteasa)	Análogos de sustratos hidrófobos	VIH, VHC
Ensamblaje (neuraminidasa)	Oseltamivir, zanamivir	Virus de la gripe A y B

CCR5, receptor de quimiocinas C-C 5; *VHC,* virus de la hepatitis C; *VHS,* virus del herpes simple.

Alteración del virión

Los virus con envoltura son sensibles a ciertos lípidos y moléculas semejantes a los detergentes que dispersan o alteran la membrana de dicha envoltura, lo que impide la adquisición del virus. Los rinovirus son sensibles a los ácidos, por lo que el ácido cítrico se puede incorporar a los tejidos faciales con el fin de inhibir la transmisión de estos patógenos.

Unión

El primer paso de la replicación vírica está mediado por la interacción de una proteína de unión vírica con su receptor de la superficie celular. Esta interacción se puede inhibir mediante **anticuerpos neutralizantes** que se unen a la proteína de unión vírica, o mediante **antagonistas de los receptores.** La administración de anticuerpos específicos **(vacunación pasiva)** es la forma más antigua de terapia antiviral. Entre los antagonistas de receptores se incluyen los análogos de péptidos o de azúcares del receptor celular o de la proteína de unión vírica que inhibe competitivamente la interacción del virus con la célula. Los fármacos que se unen a la molécula receptora de quimiocinas C-C 5 (CCR5) bloquean la unión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a los macrófagos y a algunos linfocitos T CD4 para evitar la infección inicial. Los polisacáridos ácidos (p. ej., los sulfatos de heparano y dextrano) interfieren en la unión vírica y se han sugerido para el tratamiento de la infección por el VIH, el virus del herpes simple (VHS) y otros virus.

Penetración y pérdida de la envoltura

La introducción del genoma vírico en el citoplasma de la célula huésped requiere la penetración y la pérdida de la envoltura del virus. Los compuestos como la arildona, el disoxaril, el **pleconaril** y otros derivados del **metilisoxazol** inhiben la desaparición de la envoltura de los picornavirus al introducirse en una hendidura del cañón de unión al receptor de la cápside e impedir su disociación. En los virus que llevan a cabo la penetración por medio de vesículas endocíticas, ciertos cambios conformacionales de las proteínas de unión que favorecen la fusión o bien la alteración de la membrana provocada por el entorno acídico de la vesícula pueden desencadenar el proceso de pérdida de la envoltura. La **amantadina,** la **rimantadina** y otras aminas hidrófobas (bases orgánicas débiles) son productos antivirales que pueden neutralizar el pH de estos compartimentos e inhibir la pérdida de envoltura de la partícula vírica. La amantadina y la rimantadina solo presentan actividad contra el virus de la gripe A. Estas moléculas actúan específicamente uniéndose a un canal del ion hidrógeno (H^+) formado por la proteína M_2 vírica e inhibiéndolo. Sin la afluencia de H^+, las proteínas de la matriz M_1 no se disocian de la nucleocápside (pérdida de envoltura), por lo que se impide el movimiento de la nucleocápside hacia el núcleo, la transcripción y la replicación. La inhibición de este canal de protones también interrumpe el metabolismo correcto de la proteína hemaglutinina al final del ciclo de la replicación. En ausencia de un canal de protones M_2 funcional, la hemaglutinina cambia su conformación y se transforma en su «forma de fusión», la cual se inactiva cuando atraviesa el entorno normalmente ácido del aparato de Golgi. El **docosanol** inhibe la fusión de los virus encapsulados, incluido el VHS, con las membranas celulares. La **tromantadina,** un derivado de la amantadina, inhibe la penetración del VHS. La penetración y la pérdida de envoltura del VIH son inhibidas por un péptido formado por 33 aminoácidos, T20 **(enfuvirtida),** que inhibe la acción de la proteína de fusión vírica gp41.

Síntesis de ARN

A pesar de que la síntesis de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) es esencial para la producción del virus, no es un buen objetivo para los fármacos antivirales porque es difícil inhibir la síntesis del ARN vírico sin afectar a la

síntesis del ARNm celular. Aun así, se ha aprobado el uso de **sofosbuvir,** un profármaco de un análogo de nucleósido, que inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN del virus de la hepatitis C (VHC). El **baloxavir marboxilo** inhibe los virus de la gripe A y B mediante la inhibición de la actividad endonucleasa de la polimerasa viral, que recorta el extremo. La **guanidina** y la **2-hidroxibenzilbencimidina** son dos compuestos capaces de inhibir la síntesis del ARN de los picornavirus al unirse a su proteína 2C, la cual desempeña una función clave en la síntesis del ARN. La **ribavirina,** cuya estructura es semejante a la de la riboguanosina, favorece la hipermutación e inhibe la biosíntesis de nucleósidos, la preparación del ARNm y otros procesos (celulares y víricos) de gran importancia para la replicación de un gran número de virus. La **isatina β-tiosemicarbazona** induce la degradación del ARNm en las células infectadas por poxvirus, por lo que se utilizó como tratamiento para la viruela.

El procesamiento *(splicing)* y la traducción adecuados del ARNm vírico se pueden inhibir mediante oligonucleótidos inversos e **interferones de tipo 1.** La infección vírica de una célula tratada con **interferón** pone en marcha una cascada de acontecimientos bioquímicos que inhiben la replicación vírica. Específicamente se estimula la degradación del ARNm vírico y celular, y se inhibe el ensamblaje ribosómico, lo que impide la síntesis proteica y la replicación vírica. El interferón se describe con mayor detalle en el capítulo 10. Se ha autorizado la utilización clínica del interferón (papiloma, hepatitis C).

Replicación del genoma

La mayoría de los fármacos antivirales son **análogos de nucleósidos** que presentan modificaciones de la base, el azúcar o ambos (fig. 40.1). Las **ADN polimerasas dependientes de ADN** codificadas por los herpesvirus y las **transcriptasas inversas** características del VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) *son el objetivo principal de la mayoría de fármacos antivirales debido a su función clave en la replicación vírica y a que difieren de las enzimas de la célula huésped.* Antes de ser usados por la polimerasa, los análogos de nucleósidos deben fosforilarse para convertirse en formas trifosfato por las enzimas víricas (p. ej., timidina cinasa del VHS), las enzimas celulares o ambas. Por ejemplo, la timidina cinasa del VHS y del virus de la varicela-zóster (VVZ) añade el primer fosfato a la molécula de **aciclovir (ACV)** y las enzimas celulares unen los grupos fosfato restantes. Los mutantes de VHS que carecen de la actividad de la timidina cinasa son resistentes a la acción de ACV. El análogo **azidotimidina (AZT)** y muchos otros análogos de nucleósidos son fosforilados por las enzimas celulares.

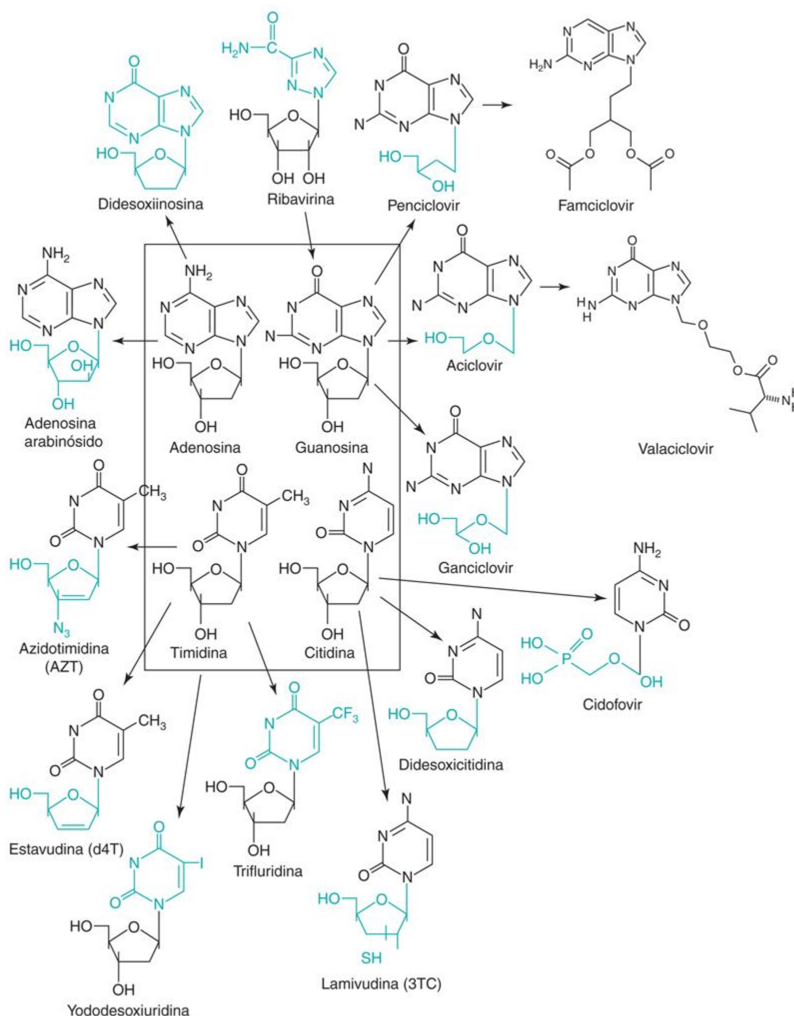


FIG. 40.1 Estructura de los análogos de nucleósidos más comunes con función de fármaco antiviral. Se destacan las diferencias químicas entre el nucleósido natural y los análogos farmacológicos antivirales. Las *flechas* indican fármacos relacionados. El valaciclovir es el L-valiléster del aciclovir. El famciclovir es el análogo diacetil 6-desoxianálogo del penciclovir. Ambos fármacos se metabolizan en el fármaco activo en el hígado o la pared intestinal.

Los análogos de nucleósidos inhiben selectivamente las polimerasas víricas debido a que estas enzimas son menos específicas que las enzimas de la célula huésped. La enzima vírica fija análogos de nucleósidos con modificaciones de la base, el azúcar o ambos, con una potencia cientos de veces mayor que la enzima de la célula huésped. Estos fármacos **impiden la elongación de la cadena** como consecuencia de la ausencia de un 3′-hidroxilo en el azúcar o bien **impiden el reconocimiento y el emparejamiento de bases** como consecuencia de una modificación de estas (v. fig. 40.1). La hipermutación de un genoma viral por un fármaco antiviral (como la ribavirina) es el equivalente a sustituir cada cuarta letra en un escrito con una letra aleatoria. Entre los fármacos antivirales que provocan la terminación de la cadena de ADN por modificación de los residuos de azúcar o nucleósidos se incluyen el ACV, el ganciclovir (GCV), el valaciclovir, el penciclovir, el famciclovir, el adefovir, el cidofovir, la adenina arabinósido (vidarabina, ara-A), la zidovudina (AZT), la lamivudina (3TC), la didesoxicitidina y la didesoxiinosina. Los fármacos antivirales que se incorporan al genoma vírico y provocan errores en la replicación (mutación) y transcripción (ARNm y proteínas inactivas) debido a una modificación de las bases del nucleósido son la **ribavirina,** la **5-yododesoxiuridina (idoxuridina)** y la **trifluorotimidina (trifluridina).** La rápida velocidad y la gran magnitud de la incorporación de nucleótidos por las polimerasas codificadas por el VIH y los herpesvirus hacen que estos virus sean especialmente sensibles a la acción de estos fármacos. Se están desarrollando otros análogos de nucleósidos para su utilización como fármacos antivirales.

Los análogos de pirofosfatos similares a los productos de descomposición de la reacción de la polimerasa, como el **ácido fosfonofórmico (foscarnet, PFA)** y el **ácido fosfonoacético (PAA),** son inhibidores clásicos de las polimerasas de los herpesvirus. Los compuestos como la **nevirapina,** la **delavirdina** y otros inhibidores de las transcriptasas distintos de los nucleósidos inversos se unen a sitios de la polimerasa diferentes del sitio del sustrato y funcionan como inhibidores no competitivos de la enzima.

Las **enzimas barredoras de desoxirribonucleótidos** (p. ej., la timidina cinasa y la ribonucleósido reductasa de los herpesvirus) también constituyen posibles objetivos de los fármacos antivirales. La inhibición de estas enzimas reduce las concentraciones de desoxirribonucleótidos necesarias para la replicación del genoma vírico de ADN y, por tanto, la replicación vírica.

La **integración** del ADNc del VIH en el cromosoma del huésped es catalizada por la enzima integrasa vírica y es fundamental para la replicación del virus. El **raltegravir** inhibe la integrasa del VIH.

Síntesis de proteínas

Aunque la síntesis de proteínas bacterianas es el objetivo de muchos compuestos antibacterianos, la síntesis de proteínas víricas es un objetivo poco adecuado para los fármacos antivirales. Los virus utilizan los ribosomas y los mecanismos sintéticos de la célula huésped para su replicación, lo que hace imposible llevar a cabo una inhibición selectiva. Los **interferones (IFN) de tipo 1 α** y **β** detienen el virus al favorecer la inhibición de la mayoría de las reacciones de biosíntesis proteica celular de la célula infectada. La inhibición de la modificación postraducción de las proteínas, como la proteólisis de una poliproteína vírica **(inhibidores de proteasas)** o la transformación de las glucoproteínas (castanospermina, desoxinojirimicina), puede inhibir la replicación vírica. El **boceprevir** y el **telaprevir** son dos inhibidores de la proteasa utilizados para el tratamiento de la infección por el VHC. Las proteasas de otros virus, especialmente el VIH (v. más adelante), también son el objetivo de otros fármacos antivirales.

Ensamblaje y liberación del virión

La **proteasa del VIH** es una molécula única y **esencial** para la formación de las partículas víricas y la producción de partículas infecciosas. Para diseñar inhibidores de la proteasa del VIH, como el **saquinavir,** el **ritonavir** y el **indinavir** (*navir,* «no virus»), se han utilizado modelos moleculares asistidos por ordenador con el fin de diseñar inhibidores que encajen en el sitio activo de la enzima. Las estructuras enzimáticas se han definido mediante estudios de cristalografía por rayos X y biología molecular.

La **neuraminidasa del virus de la gripe** es fundamental para evitar la agregación en el interior y en la superficie de las células de las glucoproteínas virales y permite su incorporación en la envoltura. El **zanamivir,** el **oseltamivir** y el **peramavir** actúan como inhibidores enzimáticos y, a diferencia de la amantadina y la rimantadina, pueden inhibir los virus de la gripe A y B. La amantadina y la rimantadina también inhiben la liberación del virus de la gripe A.

Estimuladores de respuestas inmunitarias innatas protectoras en el HUÉSPED

La estimulación o complementación de la respuesta natural constituye un abordaje eficaz para limitar o tratar las infecciones víricas. El **imiquimod,** el **resiquimod** y los **oligodesoxinucleótidos CpG** pueden estimular las respuestas innatas de las células dendríticas, los macrófagos y otras células al unirse a receptores tipo Toll para favorecer la liberación de citocinas protectoras y la activación de las respuestas inmunitarias celulares. El **interferón** y los inductores de interferón, como los polinucleótidos emparejados incorrectamente y el ARN bicatenario (p. ej., **ampligén, poli rI:rC**) facilitan el tratamiento de las enfermedades crónicas causadas por el VHC y los papilomavirus. Los **anticuerpos,** desarrollados de forma natural o mediante vacunación pasiva (v. caps. 10 y 11), impiden tanto la adquisición como la diseminación del virus. Por ejemplo, la vacunación pasiva se administra tras la exposición al virus de la rabia, el virus de la hepatitis A (VHA) y el VHB.

Análogos de nucleósidos

La mayoría de fármacos antivirales aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense (tabla 40.2) son análogos de nucleósidos que inhiben las polimerasas víricas. Las resistencias al fármaco suelen deberse a una mutación de la polimerasa.

Tabla 40.2

Algunos tratamientos con fármacos antivirales aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense

Virus	Fármaco antiviral
Virus del herpes simple y virus de la varicela-zóster	Aciclovir[a] Valaciclovir[a] Penciclovir Famciclovir[a] Trifluridina
Citomegalovirus	Ganciclovir Valganciclovir Cidofovir Fosfonoformato (foscarnet)
Adenovirus	Cidofovir
Virus de la gripe A	Amantadina Rimantadina
Virus de la gripe A y B	Zanamivir Oseltamivir Peramivir Baloxavir marboxilo
Virus de la hepatitis B crónica	Lamivudina Adefovir dipivoxil
Virus de la hepatitis C	Interferón α, ribavirina Boceprevir Telaprevir Sofosbuvir
Papilomavirus	Interferón α Imiquimod
Virus respiratorio sincitial y virus de la fiebre de Lassa	Ribavirina

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA[b]	
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	Azidotimidina (zidovudina) Didesoxiinosina (didanosina) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC)
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Nevirapina Delavirdina
Inhibidores de la proteasa	Saquinavir Ritonavir Darunavir Fosamprenavir Atazanavir
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir
Antagonista del correceptor CCR5	Maraviroc
Inhibidor de fusión	Enfuvirtida

[a] También activos contra el virus de la varicela-zóster.

[b] Se remite al lector al capítulo 54 para una lista más completa.

CCR5, receptor de quimiocinas C-C 5.

Aciclovir, valaciclovir, penciclovir y famciclovir

El fármaco **aciclovir (ACV) (acicloguanosina)** y su derivado valilo, el valaciclovir, se diferencian en algunas consideraciones farmacológicas. El ACV difiere del nucleósido guanosina debido a la presencia de una cadena lateral acíclica (hidroxietoximetil) en lugar de un grupo ribosa o desoxirribosa. *El ACV ejerce una acción selectiva contra el VHS y el VVZ, los herpesvirus que codifican una timidina cinasa* (fig. 40.2). La timidina cinasa vírica activa el fármaco por fosforilación, y las enzimas de la célula huésped completan la transformación hasta la forma difosfato y, finalmente, hasta la forma trifosfato. Puesto que no se produce ninguna fosforilación inicial en las células no infectadas, no existe ningún fármaco activo que inhiba la síntesis de ADN celular o provoque toxicidad. La forma trifosfato de ACV provoca la terminación de la síntesis de la cadena de ADN vírico, ya que no hay un grupo 3′-hidroxilo en la molécula de ACV que permita la elongación de la cadena. La toxicidad mínima del ACV también es un resultado de un uso por parte de la ADN polimerasa vírica que supera en 100 veces o más el que hacen las ADN polimerasas celulares. La **resistencia al ACV** aparece como consecuencia de una mutación de la timidina cinasa que impida la activación del ACV o bien una mutación de la ADN polimerasa que impida su unión al ACV.

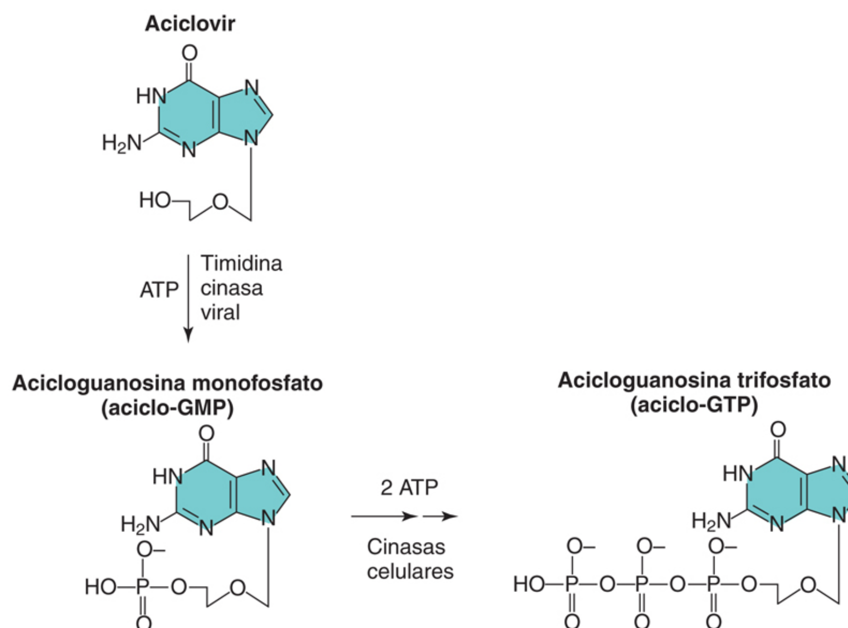


FIG. 40.2 Activación del aciclovir (ACV) (acicloguanosina) en las células infectadas con el virus del herpes simple. El ACV se convierte en acicloguanosina monofosfato *(aciclo-GMP)* por efecto de la timidina cinasa específica de los herpesvirus, y luego en acicloguanosina trifosfato *(aciclo-GTP)* por efecto de las cinasas celulares. *ATP,* trifosfato de adenosina.

El fármaco **valaciclovir,** éster valilo del ACV, se absorbe más eficazmente tras su administración oral y se convierte rápidamente en ACV, aumentando la biodisponibilidad de este último en el tratamiento de las infecciones por VHS y los cuadros graves de VVZ. El ACV y el valaciclovir también se pueden usar para el tratamiento de la infección por VVZ, aunque se necesitan dosis más elevadas. El VVZ es menos sensible a este compuesto debido en parte a que el ACV es fosforilado con menor eficacia por la timidina cinasa del VVZ.

El **penciclovir** inhibe el VHS y el VVZ de la misma forma que el ACV, pero se concentra y persiste en las células infectadas en mayor medida que este compuesto. También posee una cierta actividad contra el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus (CMV). El **famciclovir** es un derivado profármaco del penciclovir que se absorbe por vía oral y se transforma en penciclovir en el hígado o la mucosa intestinal. La resistencia al penciclovir y al famciclovir se desarrolla de la misma forma que la resistencia al ACV.

Ganciclovir

El **ganciclovir (GCV)** (dihidroxipropoximetil guanina) se distingue del ACV porque tiene un único grupo hidroximetilo en la cadena lateral acíclica (v. fig. 40.1). La consecuencia más destacada de esta adición es la aparición de una considerable actividad contra el CMV. El CMV no codifica la tiamina cinasa; por el contrario, una proteína cinasa codificada por el virus es capaz de fosforilar las moléculas de GCV. Una vez activado por fosforilación, el GCV inhibe todas las ADN polimerasas de los herpesvirus. Las ADN polimerasas víricas tienen una afinidad por el fármaco 30 veces superior que la ADN polimerasa celular. Al igual que en el caso del ACV, se ha creado un éster valilo del GCV **(valganciclovir)** con el fin de mejorar el perfil farmacológico de GCV.

Su uso se ve limitado porque el fármaco puede provocar toxicidad medular y de otro tipo. Es interesante destacar que esta toxicidad potencial se ha utilizado como base para el desarrollo de un tratamiento antitumoral. En una aplicación, un gen de la timidina cinasa del VHS se incorporó a las células de un tumor cerebral utilizando un retrovirus como vector. El retrovirus se replicó solamente en las células tumorales en fase de proliferación y la timidina cinasa tan solo se expresó en las células tumorales, haciéndolas sensibles al GCV.

Cidofovir y adefovir

El **cidofovir** y el **adefovir** son dos análogos de nucleótidos que contienen un grupo fosfato unido al análogo del azúcar. Esta adición hace innecesaria la fosforilación inicial por una enzima vírica. Los compuestos que poseen este tipo de análogo de azúcar funcionan como sustratos de las ADN polimerasas o las transcriptasas inversas y actúan sobre un abanico más amplio de virus sensibles. El cidofovir, un análogo de la citidina, ha recibido la aprobación para su uso en infecciones por CMV en pacientes con sida, pero también inhibe la replicación de los poliomavirus y papilomavirus e inhibe las polimerasas de otros herpesvirus, los adenovirus y los poxvirus. El adefovir y el adefovir dipivoxil (un profármaco diéster) son análogos de la adenosina y se emplean como tratamiento de las infecciones por el VHB.

Azidotimidina

Desarrollada originalmente como un fármaco anticancerígeno, la **azidotimidina (AZT)** fue el primer tratamiento útil en las infecciones por el VIH. La AZT, un nucleósido análogo de la timidina, inhibe la transcriptasa inversa del VIH (v. fig. 40.1). Igual que otros nucleósidos, la AZT debe someterse a una fosforilación por enzimas de la célula huésped. Carece del grupo 3′-hidroxilo necesario para la elongación de la cadena de ADN e impide la síntesis del ADN complementario. El efecto terapéutico selectivo de la AZT procede de la sensibilidad 100 veces menor de la ADN polimerasa de la célula huésped en comparación con la transcriptasa inversa del VIH.

A los individuos infectados por el VIH con recuentos bajos de linfocitos T CD4 se les administra un tratamiento continuo de AZT por vía oral para evitar la progresión de la enfermedad. El tratamiento con AZT en mujeres embarazadas infectadas por el VIH puede reducir la probabilidad o llegar a impedir la transmisión del virus al feto. Los efectos secundarios de la AZT incluyen desde náuseas hasta mielotoxicidad potencialmente mortal.

La elevada tasa de error de la VIH polimerasa crea numerosas mutaciones y estimula el desarrollo de cepas resistentes a los fármacos antivirales. Este problema se controla administrando un tratamiento polifarmacológico como terapia inicial **(tratamiento antirretroviral de gran actividad [TARGA]).** Para el VIH es más difícil desarrollar resistencias a múltiples fármacos con varias dianas enzimáticas. Es probable que las cepas de VIH resistentes a diversos fármacos sean notablemente más débiles que las cepas progenitoras.

Didesoxiinosina, didesoxicitidina, estavudina y lamivudina

Se han aprobado otros análogos nucleósidos como fármacos anti-VIH. La **didesoxiinosina** (didanosina) es un análogo de nucleósidos que se convierte en didesoxiadenosina trifosfato (v. fig. 40.1). Igual que la AZT, la didesoxiinosina, la **didesoxicitidina** y la **estavudina** (d4T) carecen de un grupo 3′-hidroxilo. El azúcar modificado unido a la **lamivudina** (2′-desoxi-3′-tiacitidina [3TC]) inhibe la transcriptasa inversa del VIH al impedir la elongación de la cadena de ADN y la replicación de este virus. La lamivudina y otros fármacos relacionados también son activos contra la polimerasa con transcriptasa inversa del VHB. La mayoría de los fármacos anti-VIH pueden producir efectos adversos tóxicos.

Ribavirina

El fármaco **ribavirina** es un análogo del nucleósido guanosina (v. fig. 40.1), aunque se diferencia de esta en que su anillo base está incompleto y abierto. Igual que otros análogos de nucleósidos, la ribavirina debe fosforilarse para disponer de actividad. El fármaco es activo *in vitro* contra una gran variedad de virus.

El monofosfato de ribavirina se parece al monofosfato de guanosina e inhibe la biosíntesis de nucleósidos, la formación de la cabeza del extremo del ARNm y otros procesos importantes para la replicación de muchos virus. La ribavirina agota las reservas celulares de guanina inhibiendo la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima importante en la ruta de síntesis de la guanosina. También impide la síntesis del extremo 5′ del ARNm al interferir en la guanilación y la metilación de la base del ácido nucleico. Además, el trifosfato de ribavirina inhibe las ARN polimerasas y estimula la hipermutación del genoma vírico. Sus múltiples puntos de acción pueden explicar la inexistencia de mutantes resistentes a la ribavirina.

La ribavirina se administra en forma de aerosol a los niños con bronconeumonía grave provocada por el virus respiratorio sincitial, y se puede administrar a adultos con gripe o sarampión graves. El fármaco puede ser eficaz para tratar el virus de la gripe B, así como las fiebres hemorrágicas de Lassa, del valle del Rift, de Crimea-Congo, de Corea y de Argentina, para las que se administra por vía oral o intravenosa. Se ha aprobado el uso de ribavirina contra la infección por el VHC en combinación con IFN-α e inhibidores de proteasas. El tratamiento puede acompañarse de efectos adversos graves.

Otros análogos de nucleósidos

La **idoxuridina,** la **trifluorotimidina** (v. fig. 40.1) y el **fluorouracilo** son análogos de la timidina. Estos fármacos inhiben la biosíntesis de la timidina, un nucleótido esencial para la síntesis del ADN, o bien sustituyen a la timidina y se incorporan al ADN vírico. Estas acciones inhiben la síntesis de virus o provocan extensas lecturas erróneas del genoma, lo que da lugar a la mutación e inactivación del virus. Estos fármacos se dirigen a células en las que se está produciendo una intensa replicación del ADN, como es el caso de las infectadas por VHS, y protegen las células en estado estacionario frente al daño.

La **idoxuridina** fue el primer fármaco anti-VHS aprobado para su uso en humanos, aunque ha sido sustituida por la **trifluridina** y otros productos más eficaces y menos tóxicos. El **fluorouracilo** es un fármaco antineoplásico que destruye las células de crecimiento rápido, aunque también se ha utilizado para el tratamiento tópico de las verrugas provocadas por los papilomavirus humanos.

La **adenina arabinósido** fue el principal fármaco anti-VHS hasta que se descubrió el ACV, pero ya no se utiliza en la actualidad debido a su toxicidad y a las dificultades en su administración. El ara-A es un análogo del nucleósido adenosina en el que la molécula de azúcar arabinosa se sustituye por desoxirribosa (v. fig. 40.1). Se están investigando muchos otros análogos de nucleósidos que tienen actividad antivírica para su aplicación clínica contra los herpesvirus, el VHB y el VIH.

El **baloxavir marboxilo** es también un análogo de nucleósidos que inhibe la subunidad de la polimerasa del virus de la gripe que recorta la porción del extremo de los ARNm celulares para utilizarlos como cebadores para la transcripción del ARNm vírico.

Inhibidores de la polimerasa no nucleósidos

El **foscarnet (PFA)** y el PAA relacionado con él son compuestos sencillos que se parecen a los pirofosfatos (fig. 40.3). Estos fármacos impiden la replicación vírica al fijarse al punto de unión de pirofosfatos de la ADN polimerasa para inhibir la unión con los nucleótidos. El PFA inhibe la ADN polimerasa de los herpesvirus y la transcriptasa inversa del VIH sin necesidad de ser fosforilado por las nucleósido cinasas (p. ej., timidina cinasa). El PFA y el PAA pueden provocar problemas renales y de otro tipo debido a su capacidad para quelar los iones metales divalentes (p. ej., calcio) y se incorporan a los huesos. Se ha autorizado la administración de PFA para el tratamiento de la retinitis por CMV de los pacientes con sida.

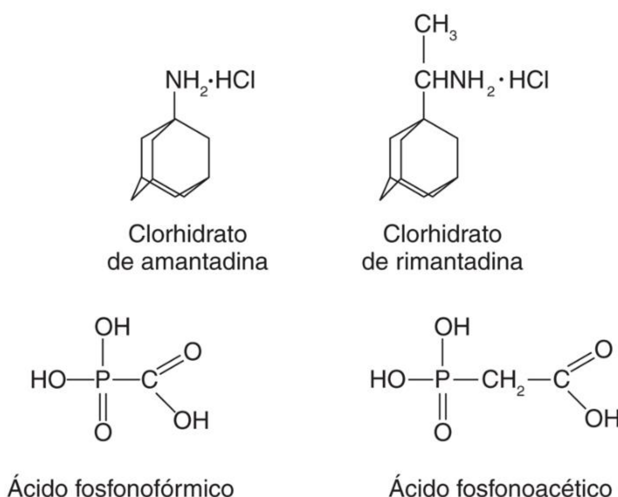


FIG. 40.3 Estructuras de fármacos antivirales.

La **nevirapina,** la **delavirdina,** el **efavirenz** y otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos se unen a sitios de la enzima distintos a los que se une el sustrato. Puesto que los mecanismos de acción de estos fármacos difieren de los de los análogos de nucleósidos, el mecanismo de resistencia del VIH a estos agentes también es distinto. En consecuencia, estos fármacos pueden ser muy útiles cuando se combinan con análogos de nucleósidos para el tratamiento de la infección por el VIH.

Inhibidores de la proteasa

La estructura única de la proteasa del VIH y su función clave en la producción de una cápsula vírica funcional ha convertido a esta enzima en un buen objetivo para los fármacos antivirales. El **saquinavir,** el **indinavir,** el **ritonavir,** el **nelfinavir** y otros agentes actúan introduciéndose en el sitio activo hidrófobo de la enzima con el fin de inhibir su acción. Las cepas resistentes a los fármacos aparecen como consecuencia de la mutación de la proteasa. El uso de inhibidores de la proteasa ha mejorado en gran medida el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH. La combinación de un inhibidor de la proteasa con AZT y un segundo análogo de nucleósidos (TARGA) puede reducir los valores sanguíneos del VIH hasta límites indetectables.

Los inhibidores de proteasas **(boceprevir, telaprevir, simeprevir)** han mejorado el tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica.

Fármacos antigripales

La **amantadina** y la **rimantadina** son aminas anfipáticas con eficacia clínica contra el virus de la gripe A, pero no contra el virus de la gripe B (v. fig. 40.3). Estos fármacos tienen diversos efectos sobre la replicación del virus de la gripe A. Ambos compuestos son acidotróficos y se concentran en el contenido de las vesículas citoplasmáticas involucradas en la entrada del virus de la gripe. Este efecto puede inhibir el cambio conformacional de la proteína hemaglutinina mediado por ácidos que facilita la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular. Sin embargo, la especificidad por el virus de la gripe A se debe a su capacidad para unirse e inhibir el canal de protones formado por la proteína de membrana M_2 de este patógeno vírico. La resistencia se debe a una alteración de M_2 o la proteína hemaglutinina.

La amantadina y la rimantadina pueden ser útiles para aliviar una infección por el virus de la gripe A cuando se administran durante las 48 horas siguientes al contagio. También son útiles como tratamiento profiláctico en lugar de una vacuna. Además, la amantadina constituye un tratamiento alternativo en la enfermedad de Parkinson. El principal efecto tóxico se observa en el sistema nervioso central, y algunos pacientes presentan nerviosismo, irritabilidad e insomnio.

El **zanamivir** y el **oseltamivir** inhiben el virus de la gripe A y B debido a que son inhibidores enzimáticos de la neuraminidasa de estos virus. Sin neuraminidasa que degrade el ácido siálico, la hemaglutinina vírica se une a estos azúcares de otras glucoproteínas para formar coágulos e impedir el ensamblaje y la liberación de los virus. Estos fármacos pueden administrarse profilácticamente como alternativa a la vacunación o, cuando se administran durante las 48 horas siguientes al inicio de la infección, para reducir la duración de la enfermedad. Las mutaciones en la neuraminidasa causan resistencia.

Inmunomoduladores

Se han aprobado formas de IFN-α modificadas por ingeniería genética para su administración en el ser humano. Los interferones actúan uniéndose a los receptores de la superficie celular e iniciando una respuesta celular antivírica. Además, los interferones estimulan la respuesta inmunitaria y favorecen la eliminación inmunitaria de la infección vírica.

El IFN-α es activo contra muchas infecciones víricas. Se ha aprobado para el tratamiento del condiloma acuminado (verrugas genitales, una presentación del papilomavirus) y la hepatitis C (en tratamientos combinados). La unión de polietilenglicol al IFN-α (IFN-α pegilado) aumenta su potencia. El IFN-α pegilado se puede emplear con ribavirina como tratamiento de las infecciones por el VHC. El interferón natural origina unos síntomas similares a los de la gripe en muchas infecciones virémicas y del aparato respiratorio, y el compuesto sintético tiene efectos similares durante el tratamiento. El interferón se explica más ampliamente en los capítulos 10 y 37.

El **imiquimod,** un ligando de receptores tipo Toll, estimula respuestas inmunitarias para atajar la infección vírica. Este abordaje terapéutico puede activar respuestas protectoras locales contra los papilomavirus, los cuales suelen eludir los mecanismos de control inmunitario.

Control de infecciones

En los hospitales y las instituciones de asistencia sanitaria es esencial el control de las infecciones. La propagación de los virus respiratorios es la más difícil de evitar. La diseminación vírica se puede controlar de las siguientes formas:

1. Limitando los contactos personales con las fuentes de infección (p. ej., llevando guantes, mascarilla y gafas y aplicando cuarentenas).
2. Mejorando la higiene, las condiciones sanitarias y la desinfección.
3. Asegurándose de que todo el personal está vacunado contra las enfermedades habituales.
4. Educando a todo el personal sobre los puntos 1, 2 y 3 y en las formas de reducir los comportamientos de riesgo.

Los métodos de desinfección son distintos para cada virus y dependen de su estructura. Es mucho más difícil inactivar los virus con cápside desnuda que los virus con envoltura. La mayoría de los virus se inactiva con etanol al 70%, lejía clorada al 15%, glutaraldehído al 2%, formaldehído al 4% o un proceso de esterilización en autoclave (como se describe en las *Normas para la prevención de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana y del virus de la hepatitis B para trabajadores sanitarios y cuerpos de seguridad,* editadas en 1989 por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC] estadounidenses). La mayoría de los virus con envoltura no requieren un tratamiento tan riguroso, ya que se inactivan con jabón y detergentes. También existen otros medios de desinfección.

Para manipular sangre humana deben tomarse precauciones especiales «universales»; es decir, siempre se debe suponer que la sangre puede estar contaminada por el VIH o el VHB y se debe manipular con precaución. Además de estos procedimientos, se han de adoptar precauciones especiales con las agujas hipodérmicas y el instrumental quirúrgico contaminados con sangre. Los CDC disponen de directrices específicas.

El control de un brote normalmente requiere la identificación del origen o el reservorio del virus, seguida de la limpieza, cuarentena, vacunación o una combinación de estas medidas. El primer paso para controlar un brote de gastroenteritis o hepatitis A es la identificación de los alimentos, el agua o posiblemente el centro infantil que constituye la fuente del brote.

Los programas de formación pueden favorecer el cumplimiento de los programas de inmunización y ayudar a la población a cambiar los estilos de vida relacionados con la transmisión vírica. Estos programas han tenido un impacto muy significativo en la reducción de la prevalencia de las enfermedades que se pueden prevenir por medio de la vacunación, como la viruela, la polio, el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Se espera que los programas de formación también ayuden a favorecer cambios en los estilos de vida y hábitos que limiten la diseminación del VHB y el VIH transmitidos a través de la sangre y por vía sexual.

Bibliografía

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.
De Clercq E. A 40-year journey in search of selective antiviral chemotherapy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:1–24.
Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.
Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Third ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2009.
Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Diseases*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.

Páginas web

New Medical Information, Health Information, Antiviral drugs: antiviral agents, antiviral medications. http://drugs.nmihi.com/antivirals.htm.
U.S. Food and Drug Administration. HBV and HCV. https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HepatitisBC/ucm408658.htm.
U.S. Food and Drug Administration. HIV Drugs. https://www.fda.gov/patients/hivaids/hiv-treatment.
U.S. Food and Drug Administration. Influenza (flu) antiviral drugs and related information. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm100228.htm.

Preguntas

1. Elabore un listado de las etapas de la replicación vírica que constituyan objetivos poco adecuados para los fármacos antivirales. ¿Por qué?
2. ¿Qué virus se pueden tratar con un fármaco antiviral? Distinga los virus que se pueden tratar con un análogo de nucleósidos con actividad contra los virus.
3. ¿A qué enzima o proteína corresponde la mutación (identifíquela) del gen que confiere resistencia a los siguientes fármacos antivirales: ACV, fosfonoformato, amantadina y AZT?
4. Un paciente se ha contagiado con virus de la gripe A y es el sexto día que presenta síntomas. Ha oído que existe un fármaco antigripal y pide ser tratado con él. Usted le dice que el tratamiento no es adecuado. ¿A qué productos terapéuticos se refiere el paciente, y por qué no ha querido usted aplicar el tratamiento?
5. ¿Qué métodos de desinfección son suficientes para inactivar los siguientes virus: VHA, VHB, VHS y rinovirus?
6. ¿Qué precauciones deben tener en cuenta los profesionales sanitarios para protegerse de las infecciones por los siguientes virus: VHB, virus de la gripe A, VHS (panadizo) y VIH?

41: Papilomavirus y poliomavirus

Una mujer divorciada de 47 años, sexualmente activa, acude para someterse a una revisión ginecológica rutinaria. Es fumadora de un paquete de cigarrillos al día. Se realiza un frotis de Papanicolaou (Pap) y el informe indica la existencia de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado correspondiente a una displasia moderada y a una neoplasia intraepitelial cervical de grado 2. El estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa indica que las células de la lesión sufren infección por el virus del papiloma humano 16 (VPH-16).

1. ¿Qué propiedades del VPH-16 favorecen el desarrollo del cáncer cervical?
2. ¿Cómo se transmite el virus?
3. ¿De qué tipo es la respuesta inmunitaria al virus?
4. ¿Cómo pueden evitarse la transmisión y la enfermedad?

Un hombre de 42 años acude a su médico 9 meses después de un trasplante pulmonar por presentar visión doble, dificultad para el habla, alteraciones del funcionamiento muscular, alteraciones del equilibrio, hormigueos en las manos y los pies y problemas de memoria. Un mes más tarde presentaba dificultades para el habla y precisaba ayuda para realizar con normalidad las funciones diarias. Su estado mental y físico empeoró progresivamente. Fue tratado con cidofovir y se rebajó el tratamiento inmunodepresor, pero la enfermedad progresó hasta la parálisis y el paciente terminó falleciendo. En la biopsia cerebral se observaron lesiones con áreas de desmielinización, astrocitosis con núcleos atípicos y abundantes histiocitos. El estudio mediante PCR demostró la presencia del poliomavirus JC (VJC) en la lesión, lo que confirmó el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

5. ¿Qué propiedades del VJC favorecen el desarrollo de la LMP?
6. ¿Por qué esta enfermedad también es prevalente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)? ¿Qué otros grupos de pacientes presentan riesgo de sufrir esta enfermedad y por qué?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Papilomavirus

Palabras clave

VPH, verrugas, coilocitos, cáncer cervical, ETS, CIN.

Biología, virulencia y enfermedad

- Cápside pequeña desnuda, genoma ADN.
- Las proteínas E6 y E7 inactivan p53 y RB para favorecer el crecimiento celular.
- El virus se adquiere por contacto estrecho e infecta las células epiteliales de la piel o las membranas mucosas.
- El tropismo tisular y la presentación de la enfermedad dependen del tipo de papilomavirus.
- El virus persiste en la capa basal y posteriormente produce virus en los queratinocitos totalmente diferenciados.
- Los virus producen crecimientos celulares benignos que dan lugar a verrugas.
- El VPH evade el sistema inmunitario y provoca infecciones persistentes.
- Las verrugas desaparecen lentamente, pero de modo espontáneo, debido posiblemente a la respuesta inmunitaria.
- Algunos tipos (VPH-16, VPH-18, etc.) se asocian con cáncer cervical, anal, peniano y bucofaríngeo.

Epidemiología

- Son transmitidos por contacto directo, contacto sexual (infección de transmisión sexual), fómites, paso por el canal del parto infectado en el caso de los papilomas laríngeos (tipos 6 y 11).
- Verrugas comunes, ETS.
- Transmisión asintomática, distribución mundial, no hay incidencia estacional.

Diagnóstico

- Análisis del genoma mediante PCR en exudados cervicales y en muestras tisulares.

Tratamiento, prevención y control

- Vacuna contra los VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

Poliomavirus

Palabras clave

VJC: LMP, enfermedad oportunista, oligodendrocitos anormales, desmielinización; virus BK: riñón; VPyCM: carcinoma de células de Merkel.

Biología, virulencia y enfermedad

- Cápside pequeña desnuda, genoma ADN.
- El antígeno T inactiva p53 y RB para favorecer el crecimiento celular.
- El virus infecta las amígdalas y los linfocitos y se propaga por medio de viremia a los riñones en etapas tempranas de la vida.
- El virus es ubicuo y las infecciones son asintomáticas.
- El virus establece infecciones persistentes |y latentes en órganos como los riñones y los pulmones.
- En los pacientes inmunodeprimidos, el VJC se activa, se propaga al encéfalo y produce LMP, una enfermedad convencional de virus lentos.
- En la LMP, el VJC transforma parcialmente los astrocitos y destruye los oligodendrocitos, causando lesiones características y áreas de desmielinización.
- Las lesiones de la LMP son desmielinizadas, con astrocitos inusualmente grandes y células oligodendrogliales con núcleos muy grandes. El virus BK es benigno, pero puede causar nefropatías en pacientes inmunodeprimidos.

Epidemiología

- Se transmite mediante inhalación o por contacto con saliva o agua contaminada.
- Ubicuo, los pacientes inmunodeprimidos poseen riesgo de desarrollar una LMP por VJC y una lesión renal por el virus BK.
- Distribución mundial; ausencia de incidencia estacional.

Diagnóstico

- JC: presencia de ADN viral amplificado mediante PCR en el líquido cefalorraquídeo y presencia de lesiones en la RM o la TC.

Tratamiento, prevención y control

- No existen métodos de control.

CIN, neoplasia intraepitelial cervical; *ETS*, enfermedad de transmisión sexual; *LMP*, leucoencefalopatía multifocal progresiva; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa; *RM*, resonancia magnética; *TC*, tomografía computarizada; *VJC*, virus JC; *VPH*, virus del papiloma humano.

La que antes se llamaba **familia papovavirus** (Papovaviridae) se ha dividido en dos familias, Papillomaviridae y Polyomaviridae (tabla 41.1). Estos virus son capaces de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras en función de la identidad de la célula huésped. Los virus del papiloma humano (VPH) producen **verrugas,** y varios genotipos se asocian al cáncer humano (p. ej., **carcinoma cervical**). El **virus BK (VBK)** y el **virus JC (VJC),** pertenecientes a la familia **Polyomaviridae,** suelen provocar una infección asintomática, si bien se asocian a nefropatía y **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP),** respectivamente, en los individuos inmunodeprimidos. El **virus simio 40 (SV40)** es el prototipo de poliomavirus.

Tabla 41.1

Papilomavirus y poliomavirus humanos y sus enfermedades

Virus	Enfermedad
Papilomavirus	Verrugas, condilomas, papilomas; cáncer cervical, peniano y anal[a]
Poliomavirus	
Virus BK	Nefropatía[b]
Virus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva[b]
Virus de células de Merkel	Carcinoma de células de Merkel

[a] Los genotipos de alto riesgo se encuentran presentes en el 99,7% de estos carcinomas.

[b] La enfermedad afecta a pacientes inmunodeprimidos.

Los papilomavirus y poliomavirus son virus pequeños sin envoltura con cápside icosaédrica y un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario (cuadro 41.1). Codifican proteínas que estimulan la proliferación celular, lo cual facilita la replicación vírica lítica en las células permisivas, aunque **puede provocar una transformación oncogénica en las células no permisivas.** Los poliomavirus, en especial el SV40, se han estudiado detalladamente como modelo de virus oncogénicos.

Cuadro 41.1 Características propias de los papilomavirus y los poliomavirus

Papilomavirus: VPH tipos 1 a 100+ (dependiendo del genotipo; tipos definidos por homología del ADN, tropismo tisular y asociación a oncogenia).
Poliomavirus: SV40, **virus JC** y **virus BK,** KI, WU, poliomavirus de células de Merkel (VPyCM).

Pequeño virión con cápside icosaédrica.
El **ADN circular bicatenario** del genoma se replica y ensambla en el núcleo.
Los virus tienen tropismos tisulares bien definidos determinados por las interacciones con el receptor y la maquinaria de transcripción de la célula.
Los virus codifican proteínas que estimulan el crecimiento celular al unirse a las proteínas supresoras del crecimiento celular p53 y p105RB (producto p105 del gen del retinoblastoma). El **antígeno T** del poliomavirus se une a p105RB y p53. La **proteína E6 del papilomavirus** de alto riesgo **se une a p53, activa la telomerasa y suprime la apoptosis, mientras que la proteína E7 se une a p105RB.**
Los virus pueden provocar infecciones líticas en las células permisivas pero causan infecciones abortivas, persistentes o latentes, o bien **inmortalizar (transformar)** las células no permisivas.

Papilomavirus humanos

Estructura y replicación

Los VPH se diferencian y clasifican en función de la homología de la secuencia de ADN. Se han identificado al menos 100 tipos que se han clasificado en 16 grupos (A a P). Los VPH también se pueden dividir en **VPH cutáneos** o **VPH mucosos,** dependiendo del tejido susceptible. Este último grupo incluye un grupo asociado al cáncer cervical, peniano, anal y laríngeo. Los virus de un grupo suelen producir tipos similares de verrugas.

La **cápside icosaédrica** del VPH presenta un diámetro comprendido entre 50 y 55 nm y está formada por dos proteínas estructurales que forman 72 capsómeros (fig. 41.1). El genoma del VPH es **circular** y consta aproximadamente de 8.000 pares de bases. El ADN del VPH codifica siete u ocho genes de expresión temprana (*E1* a *E8*), dependiendo del virus, y dos genes de expresión tardía o estructurales (*L1* y *L2*). Una región reguladora en dirección 5′ contiene las secuencias de control de la transcripción, la secuencia *N*-terminal compartida para las proteínas de expresión temprana y el origen de la replicación. Todos los genes se localizan en una cadena (la cadena positiva) (fig. 41.2).

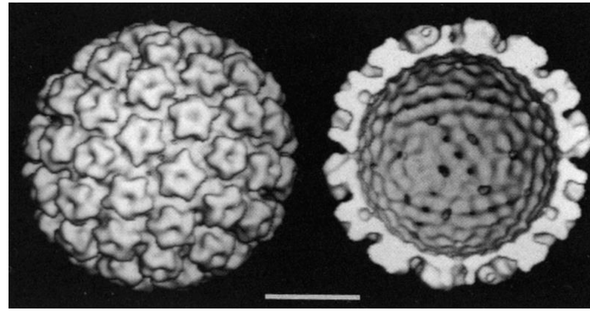


FIG. 41.1 Reconstrucción por ordenador de microfotografías crioelectrónicas del papilomavirus humano (VPH). *Izquierda,* la imagen de la superficie del VPH muestra 72 capsómeros dispuestos en un deltaicosaedro. Todos los capsómeros parecen configurar una estructura regular en forma de estrella de cinco puntas. *Derecha,* sección por ordenador de la cápside que muestra la interacción de sus capsómeros y canales. (De Baker, T.S., Newcomb, W.W., Olson, N.H., et al., 1991. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophys J* 60:1445-1456.)

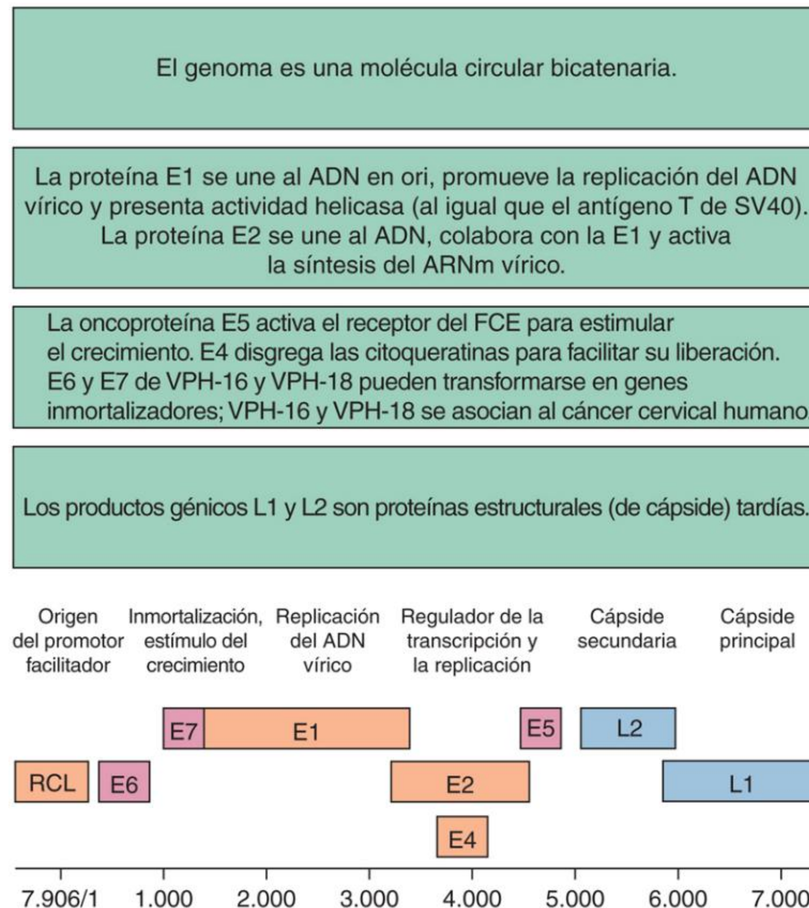


FIG. 41.2 Genoma del papilomavirus humano del tipo 16 (VPH-16). Generalmente, el ADN genómico es una molécula circular bicatenaria, aunque aquí se presenta de forma lineal. *E5,* proteína oncogén que favorece el crecimiento celular al estabilizar y activar el receptor del factor de crecimiento epidérmico; *E6,* proteína oncogén que se une a la proteína p53 y estimula su degradación; *E7,* proteína oncogén que se une a p105RB (producto del gen retinoblastoma p105); *FCE,* factor de crecimiento epidérmico; *L1,* proteína principal de la cápside; *L2,* proteína secundaria de la cápside; *ori,* origen de replicación; *RCL* (URR), región de control larga (región de regulación en dirección ascendente). (Por cortesía de Tom Broker, Baltimore.)

El ciclo de replicación del VPH se relaciona con el ciclo vital del queratinocito y las células epiteliales de la piel y la mucosa. El virus accede a la capa de células basales a través de roturas en la piel (fig. 41.3). La proteína L1 del VPH es la proteína de unión vírica e inicia la replicación al unirse a proteoglucanos heparán sulfato y otros receptores para activar la endocitosis desde la superficie celular. Los genes víricos de expresión temprana estimulan la proliferación celular, por lo que facilitan la replicación del genoma vírico por la polimerasa de ADN de la célula huésped cuando las células se dividen. La unión de las proteínas E1 y E2 al ADN vírico dirige la maquinaria de replicación celular hacia el genoma. El incremento del número de células inducido por el virus provoca el engrosamiento del estrato espinoso y la capa celular basal (verruga, condiloma o papiloma). A medida que la célula basal se diferencia, los factores nucleares específicos expresados en las distintas capas y tipos de piel y mucosa promueven la transcripción de los distintos genes víricos. La expresión de los genes víricos se relaciona con la expresión de queratinas específicas. Los genes de expresión tardía que codifican las proteínas estructurales se expresan únicamente en la capa superior totalmente diferenciada y el virus se ensambla en el núcleo. El virus aprovecha la maduración de las células de la piel para atravesar las capas cutáneas y desprenderse con las células muertas de la capa superior, proceso que dura hasta 3 semanas.

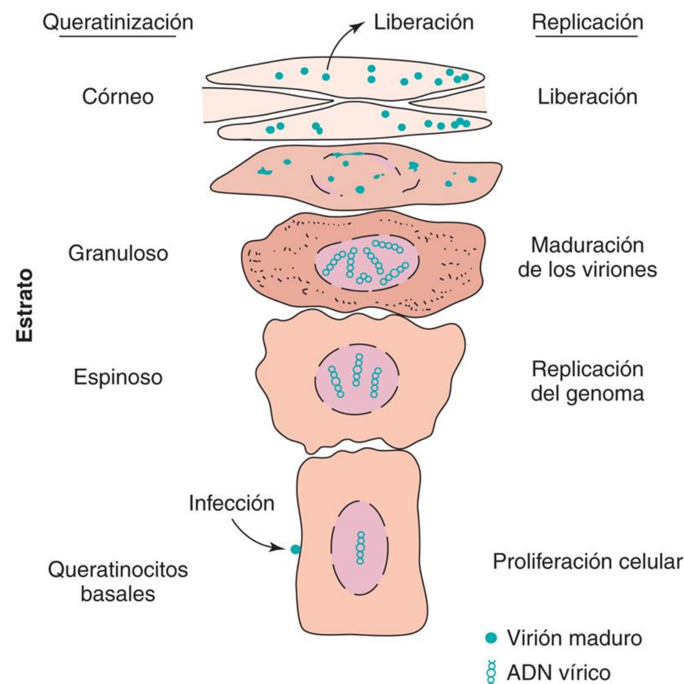


FIG. 41.3 Desarrollo del papiloma (verruga). La infección por un papilomavirus humano estimula la proliferación de la capa basal, de modo que aumenta el número de células espinosas (acantosis). Estos cambios hacen que la piel aumente de espesor y promueven la producción de queratina (hiperqueratosis), por lo que se forman puntas epiteliales (papilomatosis). El virus se replica en las células granulares próximas a la capa final de queratina.

Patogenia

Los papilomavirus infectan y se replican en el epitelio escamoso de la piel **(verrugas)** y las membranas mucosas **(papiloma genital, oral y conjuntival),** donde inducen la proliferación epitelial. Los tipos de VPH se caracterizan por su notable especificidad tisular y provocan distintos cuadros patológicos. La verruga se desarrolla como consecuencia del estímulo vírico de crecimiento celular y el engrosamiento de los estratos basal y espinoso, así como del granuloso. Los **coilocitos,** característicos de la infección por papilomavirus, son queratinocitos hipertrofiados con halos transparentes que rodean los núcleos arrugados. El desarrollo de la verruga suele requerir entre 3 y 4 semanas a meses (fig. 41.4). La infección vírica suele permanecer localizada y generalmente remite de forma espontánea, aunque puede recurrir. Los mecanismos patogénicos del VPH aparecen resumidos en el cuadro 41.2.

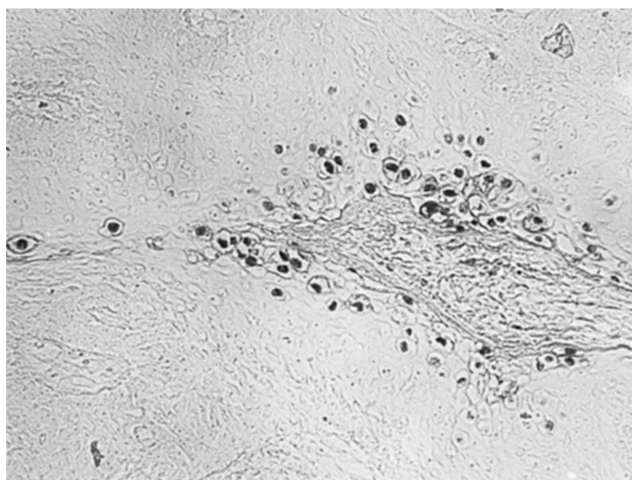


FIG. 41.4 Análisis con sondas de ADN de un condiloma anogenital inducido por un papilomavirus humano 6. Se localizó una sonda de ADN marcada con biotina mediante la conversión de un sustrato con avidina conjugada a peroxidasa de rábano para formar un precipitado cromógeno. Se observa la tinción oscura sobre los núcleos de las células coilocitóticas. (De Belshe, R.B., 1991. *Textbook of Human Virology,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

Cuadro 41.2 Mecanismos patogénicos de los papilomavirus y los poliomavirus

Papilomavirus

El virus se adquiere por **contacto directo** e infecta las células epiteliales de la piel o las membranas mucosas.
El tropismo tisular y el cuadro clínico dependen del tipo de papilomavirus.
El virus persiste en la capa basal y posteriormente se replica en los queratinocitos diferenciados.
Los virus provocan una proliferación celular benigna que da lugar a **verrugas.**
La infección por VPH está protegida de la respuesta inmunitaria y se mantiene.
Las verrugas desaparecen espontáneamente, como consecuencia de la respuesta inmunitaria.
Ciertos tipos celulares se asocian a **displasia,** la cual puede tornarse **neoplásica** por acción de diversos cofactores.
El ADN de determinados tipos de VPH está presente (integrado) en los cromosomas de las células tumorales.

Poliomavirus (VJC y VBK)

El virus se adquiere por vía oral o respiratoria, infecta las amígdalas y los linfocitos y se disemina por viremia hasta los riñones durante los primeros años de vida.
Los virus son ubicuos y las infecciones son **asintomáticas.**
El virus establece infecciones **persistentes** y **latentes** en órganos como los riñones y los pulmones.
En los sujetos **inmunodeprimidos,** el VJC se activa, se disemina hasta el cerebro y origina **LMP,** una enfermedad característica de los virus lentos convencionales.
En la LMP, el VJC transforma parcialmente los astrocitos y mata los oligodendrocitos, y produce lesiones características y zonas de desmielinización.
Las lesiones de la LMP son desmielinizadas, con astrocitos inusualmente grandes y células oligodendrogliales con núcleos muy grandes.
El VBK es benigno, pero puede producir nefropatías en los pacientes inmunodeprimidos.

LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; *VBK,* virus BK; *VJC,* virus JC; *VPH,* papilomavirus humano.

La inmunidad innata y la inmunidad celular revisten importancia en el control y la resolución de las infecciones por VPH. Este virus puede suprimir o evitar las respuestas inmunitarias protectoras. Además de presentar unos niveles muy bajos de expresión de antígenos (excepto en las células de la piel diferenciadas «casi muertas»), el queratinocito constituye una localización privilegiada desde el punto de vista inmunológico para la replicación. Las respuestas inflamatorias son necesarias para activar respuestas citolíticas protectoras y favorecer la resolución de las verrugas. Los sujetos inmunodeprimidos sufren recurrencias y manifestaciones más graves de las infecciones por papilomavirus. El anticuerpo contra la proteína L1 neutraliza el virus. La IgG producida por la vacunación es segregada en la vagina y en otros órganos y puede proteger contra la infección.

Los VPH de alto riesgo (p. ej., los VPH-16 y 18; tabla 41.2) pueden iniciar el desarrollo de un carcinoma cervical y cánceres orofaríngeos, esofágicos, penianos y anales. Se ha encontrado ADN vírico en tumores benignos y malignos, en especial en los papilomas mucosos. **Casi todos los carcinomas cervicales contienen ADN integrado de VPH, el 70% corresponde a los tipos VPH-16 o 18.** La rotura del genoma circular en los genes *E1* o *E2* con el propósito de favorecer la integración provoca su inactivación, lo que impide la replicación vírica, aunque no evita la expresión de otros genes víricos, como *E5*, *E6* y *E7* (fig. 41.5). Las proteínas E5, E6 y E7 del VPH-16 y el VPH-18 se han identificado como **oncogenes.** La proteína E5 favorece el crecimiento celular al estabilizar el receptor del factor de crecimiento epidérmico, lo que hace que la célula sea más sensible a señales de crecimiento, mientras que las proteínas E6 y E7 se unen y evitan la función de las proteínas supresoras (supresoras de transformación) del crecimiento celular, p53 y el producto *p105* del gen del retinoblastoma (RB). E6 se une a la proteína p53 y la marca para su degradación, mientras que E7 se une e inactiva p105. El aumento del crecimiento celular y la inactivación de p53 provocan que la célula sea más vulnerable a mutaciones, a aberraciones cromosómicas o a la acción de un cofactor y favorecen la formación de un cáncer.

Tabla 41.2

Síndromes clínicos asociados a los papilomavirus

Síndrome	TIPOS DE PAPILOMAVIRUS HUMANO	
	Habituales	**Infrecuentes**
SÍNDROMES CUTÁNEOS		
Verrugas cutáneas		
Verruga plantar	1	2, 4
Verruga común	2, 4	1, 7, 26, 29
Verruga plana	3, 10	27, 28, 41
Epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 17, 20, 36	9, 12, 14, 15, 19, 21-25, 38, 46
SÍNDROMES MUCOSOS		
Tumores benignos de cabeza y cuello		
Papiloma laríngeo	6, 11	—
Papiloma oral	6, 11	2, 16
Papiloma conjuntival	11	—
Verrugas anogenitales		
Condiloma acuminado	6, 11	1, 2, 10, 16, 30, 44, 45
Neoplasia intraepitelial cervical, cáncer (tipos de alto riesgo)	16, 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82

Modificada de Balows, A., Hausler, W.J. Jr, Lennette, E.H. (eds.), 1988. Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice, vol. 2. Springer-Verlag, New York, NY. Datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2001. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 12th ed. Public Health Foundation, Washington, DC.

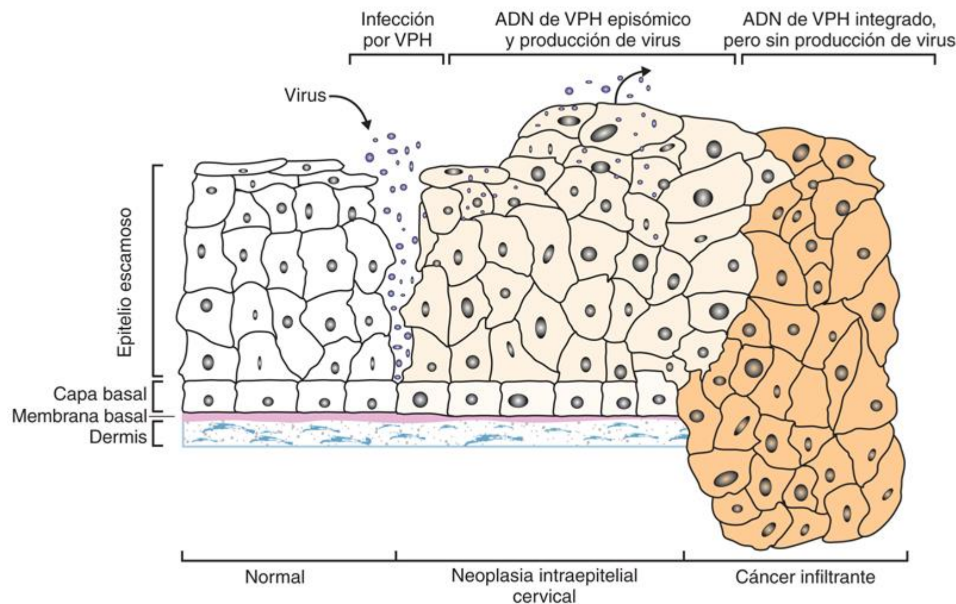


FIG. 41.5 Progresión del carcinoma cervical mediado por el papilomavirus humano *(VPH)*. El VPH infecta las células epiteliales del cuello uterino, dentro de las cuales se replica, para madurar y liberar el virus cuando las células epiteliales sufren una diferenciación terminal. La estimulación del crecimiento de las células basales da origen a una verruga. En algunas células, el genoma circular se integra en los cromosomas del huésped, e inactiva el gen *E2*, que es necesario para la replicación. La expresión de los otros genes sin producción de virus estimula el crecimiento de las células y la posible progresión a una neoplasia. (Adaptada de Woodman, C.B.J., Collins, S.I., Young, L.S., 2007. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 7:11-22.)

Epidemiología

El VPH es resistente a la inactivación y se puede transmitir con los fómites, como las superficies de encimeras o muebles, los suelos del cuarto de baño y las toallas (cuadro 41.3). La difusión asintomática puede facilitar la transmisión. La infección por VPH se adquiere: 1) por contacto directo a través de pequeñas roturas de la piel o la mucosa; 2) durante las relaciones sexuales, o 3) durante el paso del feto a través del canal del parto infectado.

Cuadro 41.3 Epidemiología de los poliomavirus y los papilomavirus

Factores de la enfermedad/víricos

La cápside vírica es resistente a la inactivación.
El virus persiste en el huésped.
Es probable la difusión asintomática.

Transmisión

Papilomavirus: **contacto directo, contacto sexual** (enfermedad de transmisión sexual) en determinados tipos víricos o paso a través del canal del parto infectado en el caso de los papilomavirus laríngeos (tipos 6 y 11).
Poliomavirus: inhalación o contacto con saliva, orina, heces o agua contaminada.

¿Quién corre riesgos?

Papilomavirus: las verrugas son frecuentes; los individuos sexualmente activos tienen riesgo de contraer una infección por tipos de papilomavirus humanos relacionados con el cáncer oral y genital.
Poliomavirus: ubicuos; las personas inmunodeprimidas corren el riesgo de padecer una leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
No se ha descrito una incidencia estacional.

Métodos de control

Existe vacuna para los VPH tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

Las verrugas comunes, plantares y planas son más frecuentes en los niños y adultos jóvenes. En los niños pequeños y los adultos de mediana edad pueden aparecer papilomas laríngeos.

El VPH solo infecta a los seres humanos. Es posiblemente la infección de transmisión sexual más prevalente en el mundo, y ciertos tipos de VPH son frecuentes en las mujeres y los hombres sexualmente activos. En Estados Unidos hay aproximadamente 79 millones de individuos infectados por el VPH, y cada año se registran unos 14 millones de casos nuevos de infección anogenital.

Los tipos de VPH de alto riesgo, como el VPH-16 y el VPH-18, se encuentran presentes en los cánceres orofaríngeos, penianos, cervicales, vaginales y anales. De acuerdo con los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades, el carcinoma epidermoide bucofaríngeo es actualmente el cáncer más frecuente asociado al VPH.

El VPH aparece en el 99,7% de todas las neoplasias cervicales, y el VPH-16 y el VPH-18 son los causantes en el 70% de los casos. Otros genotipos de alto riesgo son más prevalentes en diferentes grupos socioétnicos. Los tipos 33, 35, 58 y 68 son tipos de VPH de alto riesgo frecuentes en las mujeres afroamericanas. En la tabla 41.2 se enumeran otras cepas de alto riesgo. El cáncer cervical es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (aproximadamente 14.000 casos y 4.000 muertes al año en Estados Unidos).

Alrededor del 5% de los frotis cervicales teñidos con Papanicolaou contienen células infectadas por VPH. Cerca del 10% de las mujeres infectadas con los tipos de VPH de alto riesgo termina por desarrollar **displasia** cervical, un estado preneoplásico. Las relaciones sexuales con distintos compañeros, el tabaquismo, los antecedentes familiares de displasia y la inmunodepresión son los principales factores de riesgo de infección y progresión a cáncer.

El VPH-6 y el VPH-11 son tipos de bajo riesgo de carcinoma cervical, pero causan condilomas acuminados y papilomas bucales y laríngeos.

Enfermedades clínicas

Las enfermedades clínicas y los tipos de VPH que los provocan se resumen en la tabla 41.2.

Verrugas

Una **verruga** es una proliferación benigna de resolución espontánea de la piel que termina por desaparecer con el paso del tiempo. La mayoría de las personas con una infección por el VPH presenta los tipos habituales del virus (VPH-1 a VPH-4), los cuales infectan las superficies queratinizadas, normalmente de las manos y los pies (fig. 41.6). La infección inicial se produce durante la infancia o el comienzo de la adolescencia. El período de incubación hasta la aparición de una verruga puede ser de hasta 3 o 4 meses. La aparición de la verruga (de morfología abovedada, plana o plantar) depende del tipo de VPH y el punto infectado.



FIG. 41.6 Verrugas comunes. (De Habif, T.P., 1985. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy.* Mosby, St. Louis, CO.)

Papilomas y tumores de cabeza y cuello

Los papilomas orales aislados son los tumores epiteliales más benignos de la cavidad bucal. Se trata de estructuras pedunculadas con un tallo fibrovascular, y cuya superficie suele tener un aspecto áspero y papilar. Pueden aparecer en individuos de cualquier grupo de edad, suelen presentarse en solitario y rara vez recurren tras su extirpación quirúrgica. Los **papilomas laríngeos** se asocian habitualmente al VPH-6 y al VPH-11, y constituyen los tumores epiteliales benignos más frecuentes de la laringe. Los papilomas laríngeos pueden representar un riesgo de muerte en la población pediátrica debido a la posible obstrucción de las vías respiratorias. En algunas ocasiones, los papilomas se encuentran en la tráquea y los bronquios. Hasta el 80% de los **carcinomas orofaríngeos** contienen ADN de VPH de alto riesgo.

Verrugas anogenitales

Las verrugas anogenitales **(condilomas acuminados)** aparecen casi exclusivamente en el epitelio escamoso de los genitales externos y la región perianal y son frecuentes en los individuos promiscuos. Alrededor de un 90% de los casos se debe a una infección por el VPH-6 y el VPH-11. Las lesiones anogenitales producidas por estos tipos víricos pueden ser problemáticas, pero en raras ocasiones se tornan neoplásicas en sujetos, por lo demás, sanos. Las verrugas anales y penianas pueden progresar a cáncer si están causadas por cepas oncogénicas de VPH de alto riesgo.

Displasia y neoplasia cervicales

En la actualidad, la infección del tracto genital por VPH se considera una infección común de transmisión sexual. La infección suele ser asintomática, aunque puede producir un ligero prurito. Las verrugas genitales aparecen como verrugas blandas de coloración normal y morfología aplanada, elevada o, en ocasiones, semejante a una coliflor. Se desarrollan durante las semanas o los meses posteriores a un contacto sexual con un sujeto infectado. Las modificaciones citológicas indicativas de infección por VPH **(coilocitos)** se detectan en los **frotis cervicales teñidos con Papanicolaou** (frotis de Papanicolaou) (fig. 41.7). La infección del tracto genital femenino por los tipos de VPH de alto riesgo se asocia a una neoplasia cervical intraepitelial y cáncer. Las primeras alteraciones neoplásicas se denominan **displasia.** Una proporción de las displasias leves comprendida entre un 40 y un 70% desaparece espontáneamente.

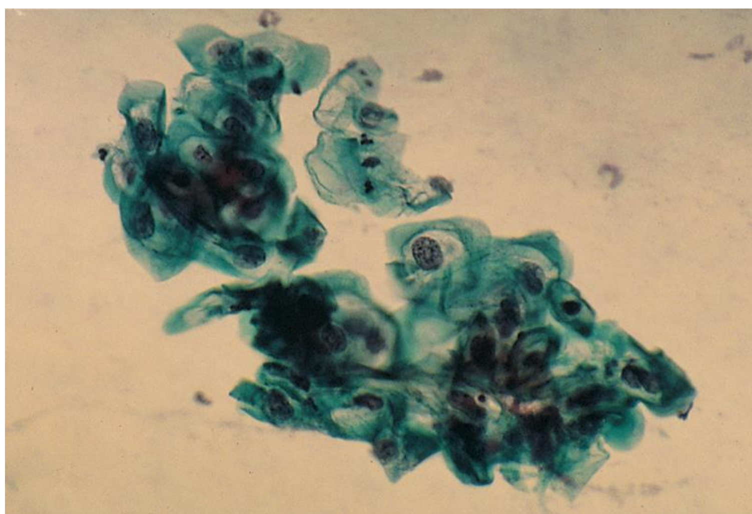


FIG. 41.7 Tinción de Papanicolaou de células epiteliales escamosas cervicovaginales exfoliadas que presentan la vacuolización citoplasmática perinuclear denominada coilocitosis (citoplasma vacuolado), la cual es característica de la infección por papilomavirus (aumento ×400).

Se cree que el cáncer cervical se desarrolla a través de una serie de cambios celulares graduales, desde una neoplasia leve (CIN 1), pasando por una neoplasia moderada (CIN 2), hasta una neoplasia grave o un carcinoma *in situ* (fig. 41.8; v. fig. 41.5). Esta secuencia de acontecimientos tiene lugar a lo largo de un período de 1 a 4 años. Los frotis cervicales regulares y rutinarios pueden ayudar a la detección precoz, el tratamiento y la curación del cáncer cervical.

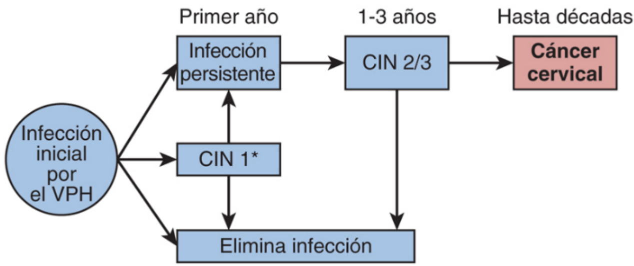


FIG. 41.8 Progresión de la infección por VPH de alto riesgo hasta carcinoma cervical. La mayoría de las infecciones por VPH desaparece espontáneamente, aunque el virus puede establecer una infección persistente que puede avanzar hasta neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1). Este tumor puede desaparecer o avanzar directamente hasta una CIN de grado superior (CIN 2 o CIN 3) y, si no se trata, avanzar hasta cáncer cervical. (Adaptada de https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html.)

Diagnóstico de laboratorio

La confirmación microscópica de una verruga se basa en su aspecto histológico característico, el cual consta de hiperplasia de **células espinosas** y un exceso de producción de queratina **(hiperqueratosis)**. En los frotis de Papanicolaou se puede detectar la infección por papilomavirus por la presencia de células epiteliales escamosas coilocitóticas (citoplasma vacuolado), las cuales tienen forma redondeada y aparecen agrupadas (figs. 41.4 y 41.7). La utilización de **sondas moleculares de ADN,** el análisis de la **PCR** y la **PCR en tiempo real** en muestras de frotis cervical y tisulares constituyen los métodos de elección para confirmar el diagnóstico y clasificar la infección por VPH. Los papilomavirus no crecen en los cultivos celulares y rara vez se recurre al análisis de anticuerpos contra VPH, salvo en los trabajos experimentales.

Tratamiento, prevención y control

Las verrugas remiten espontáneamente, aunque el proceso puede requerir meses o años. Las verrugas se extirpan debido al dolor o el malestar, por motivos estéticos y para evitar su contagio a otras partes del organismo o a otros individuos. Se emplea, para ello, crioterapia quirúrgica, electrocauterización o métodos químicos (p. ej., solución de podofilina al 10-25%), aunque las recurrencias son frecuentes. Los papilomas laríngeos pueden precisar una extirpación quirúrgica.

Los estimuladores de las respuestas innata e inflamatoria, como el **imiquimod,** el **interferón** e, incluso, bandas removibles, pueden favorecer una curación más rápida. La administración por vía tópica o intralesional de **cidofovir** lleva a cabo una erradicación selectiva de las células infectadas por VPH. El cidofovir induce apoptosis al inhibir la ADN polimerasa de la célula huésped.

Tabla 41.3

Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por papilomavirus

Prueba	Detecta
Citología	Coilocitos
Análisis *in situ* de sondas de ADN	Ácido nucleico vírico
Reacción en cadena de la polimerasa[a]	Ácido nucleico vírico
PCR en tiempo real	Ácido nucleico vírico
Hibridación de Southern	Ácido nucleico vírico
Cultivo	Carente de utilidad

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

[a] Método de elección.

Se recomienda la vacunación de las niñas y los niños, comenzando a la edad de 11 años (antes de que comiencen a mantener relaciones sexuales), con una vacuna nonavalente (VPH-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58), para evitar el cáncer cervical y peniano y las verrugas anogenitales. En Estados Unidos ya no se ofrece la vacuna bivalente ni la tetravalente. En 2018, la Food and Drug Administration estadounidense aprobó la vacunación de adultos de 27 a 45 años de edad. Estas vacunas consisten en la proteína principal de la cápside L1 incorporada dentro de partículas a modo de virus. Las mujeres vacunadas no quedan protegidas contra todas las cepas posibles de VPH de alto riesgo. La vacuna contra el VPH **no sustituye a los frotis de Papanicolaou,** que las mujeres deben seguir realizándose. En la actualidad, la mejor forma de impedir la transmisión de las verrugas es evitar entrar en contacto directo con tejido infectado. Se puede impedir la transmisión sexual del VPH mediante precauciones adecuadas (como la utilización de preservativos).

Poliomavirus

Los poliomavirus humanos **VBK** y **VJC** son ubicuos, aunque generalmente no producen enfermedades. Otros poliomavirus menos frecuentes son los poliomavirus KI, WU y los poliomavirus de células de Merkel (VCM). Los virus humanos son difíciles de cultivar en cultivos celulares. En concreto, el SV40 (un poliomavirus de los simios) y los poliomavirus de los múridos se han estudiado detalladamente como modelos de virus causantes de tumores, pero solo recientemente se han asociado los poliomavirus con cánceres en el ser humano.

Estructura y replicación

Los poliomavirus son más pequeños (diámetro, 45 nm), contienen una cantidad menor de ácidos nucleicos (5.000 pares de bases) y son menos complejos que los papilomavirus (v. cuadro 41.1). Los genomas de los virus VBK, VJC y SV40 están estrechamente relacionados y se dividen en regiones de expresión temprana, expresión tardía y no codificantes (fig. 41.9). La región de expresión temprana de una cadena codifica **proteínas T (transformación)** no estructurales (incluidos los **antígenos T′, T grandes y t pequeños**); la región tardía, situada en la otra cadena, codifica **tres proteínas de la cápside vírica** (**VP1, VP2** y **VP3**) (cuadro 41.4). La región no codificante contiene las secuencias de origen de replicación del ADN y de control de la transcripción tanto de los genes de expresión temprana como de los de expresión tardía.

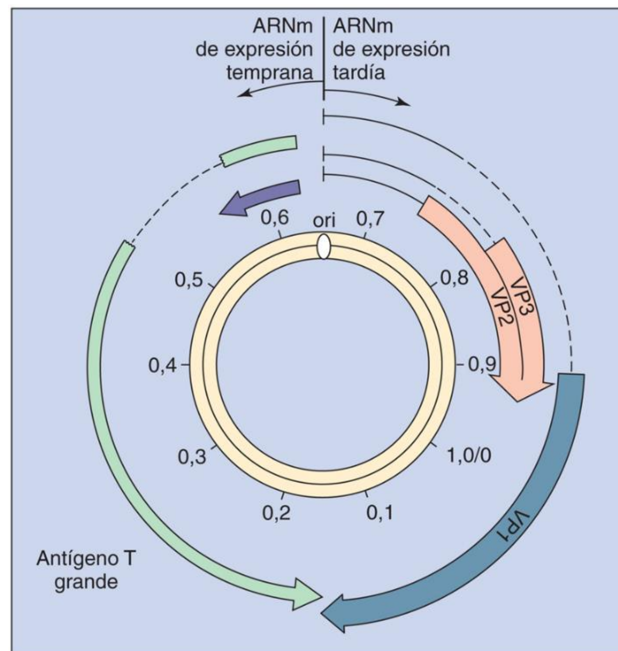


FIG. 41.9 Genoma del virus SV40. El genoma es el prototipo de otros poliomavirus y contiene regiones de expresión tempranas, tardías y no codificantes. Estas últimas contienen la secuencia de inicio de transcripción de los genes de expresión temprana y de expresión tardía y la replicación del ADN *(ori)*. Los ARNm de expresión temprana y de expresión tardía se procesan a partir de moléculas transcritas de mayor tamaño. (Modificada de Butel, J.S., Jarvis, D.L., 1986. The plasma-membrane-associated form of SV40 large tumor antigen: biochemical and biological properties, *Biochim Biophys Acta* 865:171-195.)

Cuadro 41.4 Proteínas de los poliomavirus

De expresión temprana

T mayúscula: regulación de la transcripción del ARN mensajero temprano y tardío; replicación del ADN; estimulación del crecimiento celular y la transformación
t minúscula: replicación del ADN vírico

De expresión tardía

VP1: proteína principal de la cápside y proteína de unión vírica
VP2: proteína menor de la cápside
VP3: proteína menor de la cápside

En la infección de las células gliales por el VJC, el virus se une a los carbohidratos asociados con ácido siálico y a los receptores de serotonina, y a continuación penetra en la célula por endocitosis. El genoma de ADN se libera e introduce en el núcleo. Los genes de expresión temprana codifican los antígenos T mayúscula y t minúscula, unas proteínas que estimulan el crecimiento celular. La replicación vírica necesita la maquinaria de transcripción y replicación del ADN proporcionada por la célula en crecimiento. Los antígenos T de gran tamaño de los virus SV40, VJC y VBK desempeñan varias funciones. Por ejemplo, el antígeno T del SV40 se une al ADN y controla la transcripción génica temprana y tardía, así como la replicación del ADN vírico. Asimismo, este antígeno se une a las dos principales proteínas supresoras del crecimiento celular, p53 y p105RB, para inactivarlas y estimular el crecimiento celular.

Al igual que sucede en el caso de los VPH, la replicación de los poliomavirus depende, en gran medida, de los factores de la célula huésped. Las células permisivas permiten la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de expresión tardía del virus y la replicación vírica, lo cual provoca la muerte celular. Los factores inmunitarios pueden bloquear la replicación, lo que hace que el virus se establezca de forma latente en estas células no permisivas. Algunas células animales tan solo permiten la expresión de los genes de expresión temprana, incluido el antígeno T, lo que estimula el crecimiento celular y podría comportar la transformación oncogénica de la célula.

El genoma del poliomavirus se utiliza de forma muy eficaz. La región no codificante del genoma contiene los lugares de iniciación de los ARNm de expresión temprana y de expresión tardía, así como el origen de replicación del ADN. Las tres últimas proteínas se producen a partir de moléculas de ARNm que comparten el mismo lugar de iniciación, por lo que se procesan en tres ARNm especiales.

El ADN vírico circular se mantiene y replica en dos direcciones de forma similar a como se mantiene y replica un plásmido bacteriano. La replicación del ADN precede a la transcripción tardía del ARNm y la síntesis proteica. El virus se ensambla en el núcleo y se libera por lisis celular.

Patogenia

Cada poliomavirus se limita a huéspedes y tipos celulares específicos en cada uno de estos. Por ejemplo, el VJC y el VBK son virus humanos que probablemente entren en el tracto respiratorio o en las amígdalas para después infectar los linfocitos y el riñón con unos efectos citopatológicos mínimos. El VBK establece una infección latente en el riñón, mientras que el VJC lo hace en los riñones, los linfocitos B, las células precursoras de monocitos y en otro tipo de células. La replicación está inhibida en los sujetos inmunocompetentes.

En los pacientes con déficit de linfocitos T, como los aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la reactivación del virus en el riñón provoca su diseminación a través de la orina e infecciones potencialmente graves del aparato urogenital (VBK) o viremia e infección del sistema nervioso central (VJC) (fig. 41.10). El VJC atraviesa la barrera hematoencefálica mediante su replicación en las células endoteliales de los capilares. Una infección abortiva de los astrocitos da lugar a una transformación parcial que origina células hipertrofiadas con núcleos anómalos que se asemejan a los glioblastomas. Las infecciones líticas productivas de oligodendrocitos provocan un proceso de desmielinización. A pesar de que los virus SV40, VBK y VJC pueden causar tumores en hámsteres, estos virus no se asocian a ningún tumor en el ser humano. La integración y la mutación del antígeno T que impide la replicación del VCM permiten que este virus convierta la célula en tumoral.

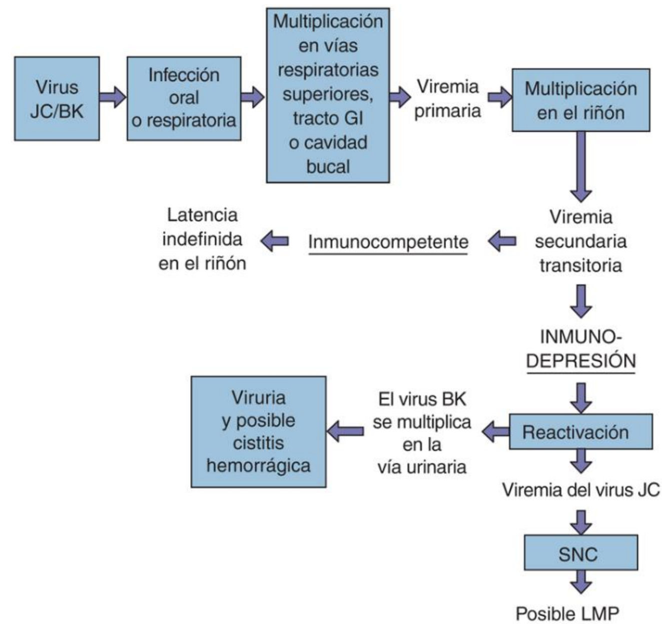


FIG. 41.10 Mecanismos de diseminación de los poliomavirus en el interior del organismo. *GI*, gastrointestinal; *LMP*, leucoencefalopatía multifocal progresiva; *SNC*, sistema nervioso central.

Epidemiología

Las infecciones por poliomavirus son ubicuas y la mayoría de las personas está infectada por el VJC y el VBK hacia los 15 años de edad (v. cuadro 41.3). Los virus se diseminan a través de la orina, las heces y posiblemente en aerosoles. Las infecciones latentes se pueden reactivar en las personas cuyo sistema inmunitario está deprimido como consecuencia del sida, el trasplante de órganos o la gestación. Aproximadamente un 10% de los sujetos afectados por el sida desarrolla LMP, y la enfermedad es mortal en alrededor del 90% de los casos. La incidencia ha disminuido con el éxito del tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Los primeros lotes de la vacuna viva atenuada de la polio estaban contaminados con SV40 que no se detectó en los cultivos primarios de células de mono empleados para preparar dicha vacuna. A pesar de que se vacunó a un gran número de personas con las vacunas contaminadas, no se ha descrito ningún tumor relacionado con el SV40.

Enfermedades clínicas

La infección primaria suele ser asintomática (cuadro 41.5). El VBK y el VJC pueden estar activados en los pacientes inmunodeprimidos, como demuestra la presencia de virus en la orina de hasta un 40% de ellos. Los virus también se reactivan durante el embarazo, aunque no se ha observado ningún efecto en el feto. Durante el embarazo, la inmunidad mediada por células, incluidos los mecanismos que limitan la replicación de los poliomavirus, se encuentra suprimida para que el feto (un injerto de tejido) no sea rechazado.

Cuadro 41.5 Resúmenes clínicos

Verruga: un paciente de 22 años desarrolló un área redondeada, escamosa, cónica, dura y de coloración normal en el dedo índice. Su superficie era rugosa y no presentaba dolor a la palpación. Por lo demás, el sujeto estaba sano y no refería ningún otro síntoma. La verruga se trató por vía tópica a diario con ácido salicílico con el fin de erradicar las células que albergaban el virus y eliminar la verruga.

Papiloma cervical: en la exploración cervical se observó una pápula plana de gran tamaño que se tornaba blanquecina al aplicar ácido acético al 4%. El frotis de Papanicolaou de esta mujer sexualmente activa de 25 años reveló la presencia de células coilocitóticas.

Carcinoma cervical: una mujer de 32 años acudió a consulta para someterse a un frotis de Papanicolaou de rutina, el cual mostró indicios de células anómalas. La biopsia puso de manifiesto un carcinoma epidermoide. El análisis por PCR del ADN celular identificó ADN del VPH-16.

LMP: un paciente de 42 años con sida se tornó olvidadizo y experimentó dificultades en el habla, la visión y el mantenimiento del equilibrio, que señalaban la existencia de lesiones en diversas localizaciones cerebrales. El trastorno evolucionó a parálisis y muerte. La autopsia reveló focos de desmielinización y oligodendrocitos que contenían inclusiones únicamente en la sustancia blanca.

Una mujer de 37 años con esclerosis múltiple recibió tratamiento con natalizumab e interferón β y desarrolló una LMP.

LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; *PCR,* reacción en cadena de la polimerasa; *sida,* síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *VPH,* virus del papiloma humano.

La estenosis ureteral observada en los receptores de un trasplante renal parece asociarse al VBK, al igual que la cistitis hemorrágica presente en los receptores de un trasplante de médula ósea. La **LMP** es una enfermedad desmielinizadora subaguda causada por el **VJC** que afecta a pacientes inmunodeprimidos, como los afectados por el sida (caso clínico 41.1). La inmunoterapia que inhibe las proteínas de adhesión α4-integrina (natalizumab) también aumenta el riesgo de LMP. Aunque se trata de un síndrome infrecuente, la incidencia de la LMP ha aumentado como consecuencia del incremento del número de personas aquejadas de sida y en tratamiento inmunosupresor. Tal como indica su nombre, los pacientes presentan diversos síntomas neurológicos que no se pueden atribuir a una única lesión anatómica. Se alteran el habla, la visión, la coordinación, la conciencia o cualquier combinación de estas funciones, lo que se sigue de parálisis de brazos y piernas y, finalmente, la muerte. Los sujetos a los que se les diagnostica LMP sobreviven entre 1 y 4 meses, y la mayoría fallece en un plazo de 2 años.

Caso clínico 41.1 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Liptai y cols. (*Neuropediatrics* 38:32-35, 2007) describieron el caso de un niño de 15,5 años infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que consultó por fatiga y depresión. Los síntomas incluían vértigo, diplopía y pérdida de la coordinación motora, según se puso de manifiesto al escribir a mano, manejar un ordenador y por una marcha inestable. Había adquirido la infección por el VIH tras recibir en la lactancia una inyección con una aguja contaminada en un hospital de Transilvania. A lo largo de los años su recuento de linfocitos T CD4 se había reducido de forma lenta y la carga de genoma del VIH había aumentado, muy probablemente por la falta de cumplimiento del tratamiento contra el VIH y el rechazo a recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad. La resonancia magnética identificó una lesión de 30 mm que no realzaba con el contraste en el hemisferio cerebeloso derecho. Se diagnosticó una LMP tras la detección de secuencias del virus JC en el líquido cefalorraquídeo mediante la reacción en cadena de la polimerasa. A los 10 días, el niño perdió la capacidad de caminar y presentó parálisis faciales y del hipogloso con deterioro neurológico progresivo, incluidas depresión intensa y pérdida de la capacidad de comunicación. El enfermo falleció a los 4 meses de aparecer los síntomas. El análisis histológico del cerebelo y el tronco del encéfalo demostró extensos focos de desmielinización y necrosis, con astrocitosis y oligodendrocitos con cuerpos de inclusión intranucleares. Aunque la infección por el virus JC es ubicua y normalmente se comporta de forma benigna, produce LMP solo en individuos inmunodeprimidos. Aunque antes era poco frecuente, la LMP se ha convertido en un proceso más prevalente por el aumento en el número de personas inmunodeprimidas, como los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que no reciben tratamiento, en los que el tratamiento anti-VIH no es eficaz o en los que no lo cumplen.

LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El genoma de un nuevo poliomavirus, el VCM (o VPyCM), se descubrió recientemente integrado en la cromatina de los carcinomas de células de Merkel, un tumor cutáneo muy agresivo. Se trata del primer ejemplo de un poliomavirus asociado con un cáncer humano.

Diagnóstico de laboratorio

La detección de ADN vírico amplificado mediante PCR del líquido cefalorraquídeo y los indicios de lesiones en la resonancia magnética o la tomografía computarizada permiten confirmar el diagnóstico de LMP. El examen histológico del tejido cerebral obtenido por biopsia o durante la autopsia revela la existencia de focos de desmielinización rodeados de oligodendrocitos con inclusiones adyacentes a las zonas de desmielinización. El

término *leucoencefalopatía* se refiere a la presencia de lesiones exclusivamente en la sustancia blanca. Se observa una escasa respuesta inflamatoria celular, si la hay. Igualmente, la detección del virus puede llevarse a cabo mediante métodos de inmunofluorescencia *in situ,* inmunoperoxidasa, análisis de sondas de ADN y análisis por PCR del líquido cefalorraquídeo, la orina o el material de biopsia aplicado a secuencias genéticas concretas. Las pruebas citológicas urinarias revelan la presencia de una infección por el VJC o el VBK al poner de relieve la presencia de células hipertrofiadas con inclusiones intranucleares basófilas densas semejantes a las inducidas por el citomegalovirus. Resulta difícil aislar el VBK y el VJC en los cultivos celulares, por lo que normalmente no se llevan a cabo.

Tratamiento, prevención y control

La reducción de la inmunodepresión responsable de la reactivación del virus es el mejor tratamiento del VJC y del VBK. También puede ser útil el cidofovir. La naturaleza ubicua de los poliomavirus y la inadecuada comprensión de sus mecanismos de transmisión hacen improbable que se pueda prevenir la infección primaria.

Bibliografía

Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, et al. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Eng J Med*. 1986;315:230–234.

Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123:2219–2229.

Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus infections: warts or cancer? Cold. *Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(7): a012997.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17–24.

Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319:1096–1100.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines—a review of the first decade. *Gynecologic Oncol*. 2017;146:196–204.

Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology*. 2009;384:266–273.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med*. 2010;61:35–47.

Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol*. 2018;17:467–480.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Raff AB, Woodham AW, Raff LM, et al. The evolving field of human papillomavirus receptor research: a review of binding and entry. *J Virol*. 2013;87(11):6062–6072.

Spence AR, Franco EL, Fetenczy A. The role of human papillomaviruses in cancer. *Am J Cancer*. 2005;4:49–64.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic Press; 2007.

Zür-Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account. *Virology*. 2009;384:260–265.

Zür-Hausen H. *Infections Causing Human Cancer*. Germany: Wiley-Blackwell; 2011.

Páginas web

National Cancer Institute. Pap test results. www.cancer.gov/cancertopics/understanding-cervical-changes/test-results.

Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV) and STD. www.cdc.gov/std/HPV/.

Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV). www.cdc.gov/hpv/.

Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus overview. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html.

Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention: Human papillomavirus (HPV) and cancer. www.cdc.gov/cancer/hpv/index.htm. [fecha de última consulta: 2 de julio de 2018].

Centers for Disease Control and Prevention, 1999. Centers for Disease Control and Prevention: Trends in Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 1Section 5 Virology. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6733a2.htm?s_cid=mm6733a2_e. [fecha de última consulta: 23 de septiembre de 2018].

Gearhart PA, Randall TC, Buckley RM, et al. Human papillomavirus. http://emedicine.medscape.com/article/219110-overview.

Merck: Gardasil 9. www.gardasil9.com/. [fecha de última consulta: 2 de julio de 2018].

National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Human papillomavirus (HPV) and genital warts. http://www.rightdiagnosis.com/artic/human_papillomavirus_and_genital_warts_niaid_fact_sheet_niaid.htm. [fecha de última consulta: 2 de julio de 2018].

Progressive multifocal leukoencephalopathy: https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Progressive-Multifocal-Leukoencephalopathy-Information-Page. [fecha de última consulta: 2 de julio de 2018].

Estudio de un caso y preguntas

Un carpintero de 25 años refirió la aparición de diversas pápulas hiperqueratósicas (verrugas) en la cara palmar del dedo índice. No modificaron su tamaño y tan solo le provocaban una ligera molestia. Al cabo de 1 año desaparecieron espontáneamente.

1. ¿Se extenderá esta infección vírica a otras partes del organismo?
2. Tras su desaparición, ¿es probable que la infección haya remitido completamente o podría persistir en el huésped?
3. ¿Qué condiciones víricas, celulares y del huésped regulan la replicación de este virus y otros VPH?
4. ¿Cómo se identificaría el tipo de papilomavirus responsable de la infección?
5. ¿Es probable que este tipo de VPH se asocie a un cáncer humano? En caso contrario, ¿qué tipos se asocian al cáncer y qué tipos de neoplasia originan?

42: Adenovirus

Un soldado de 19 años refiere un cuadro de fiebre elevada, escalofríos, tos, mucosidad nasal y dolor de garganta. En su cuartel hay otros compañeros con síntomas similares.

1. ¿Cómo se transmiten los adenovirus?
2. ¿Qué tipos de adenovirus producen con mayor probabilidad el síndrome de dificultad respiratoria aguda?
3. ¿Qué otras enfermedades pueden causar los adenovirus?
4. ¿Qué tipo de respuesta inmunitaria protege contra esta infección?
5. ¿Por qué el ejército ha desarrollado una vacuna atenuada para las cepas de adenovirus 4 y 7?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Adenovirus

Palabras clave

Faringitis, conjuntivitis, neumonía atípica, cápside deltaicosaédrica.

Biología, virulencia y enfermedad

- Cápside deltaicosaédrica de tamaño mediano con fibras, genoma ADN lineal con proteínas terminales.
- Las proteínas E1A y E1B inactivan E6 y E7 para favorecer el crecimiento.
- El virus codifica polimerasas.
- La cápside del virus es resistente a la inactivación.
- Virus lítico.
- Causa faringitis, conjuntivitis, neumonía atípica, gastroenteritis infantil, enfermedad respiratoria aguda.
- Puede usarse como vector para fabricar vacunas y terapia génica.

Epidemiología

- Transmitido por aerosoles, contacto directo, ruta fecal-oral, piscinas contaminadas.

Diagnóstico

- Pruebas inmunológicas y análisis del genoma mediante PCR.

Tratamiento, prevención y control

- Existen vacunas contra los adenovirus 4 y 7 solo para el personal militar.

Los adenovirus se aislaron por primera vez en 1953 en un cultivo de células adenoides humanas. Desde entonces se han identificado aproximadamente 100 serotipos, de los cuales por lo menos 52 son capaces de infectar al ser humano. Todos los serotipos humanos están incluidos en un único género de la familia Adenoviridae. Existen siete subgrupos de adenovirus humanos (A a G) (tabla 42.1). Los virus de cada subgrupo comparten muchas propiedades.

Tabla 42.1

Enfermedades provocadas por adenovirus

Enfermedad	Tipos	Población de pacientes
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS		
Infección febril e indiferenciada de las vías respiratorias superiores	1, 3, 5, 7, 14, 21, etc.	Lactantes, niños pequeños
Faringitis y fiebre faringoconjuntival	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14	Niños, adultos
Enfermedad respiratoria aguda	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21	Lactantes, niños pequeños, personal militar
Síndrome del tipo tos ferina	1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 30	Lactantes, niños pequeños
Neumonía		Lactantes, niños pequeños, personal militar, pacientes inmunodeprimidos
OTRAS ENFERMEDADES		
Cistitis hemorrágica aguda/nefritis	11, 21	Niños, pacientes inmunodeprimidos
Queratoconjuntivitis epidémica	8, 9, 11, 19, 35, 37	Cualquier edad
Gastroenteritis	31, 40, 41, 52	Lactantes, niños pequeños, pacientes inmunodeprimidos
Cistitis hemorrágica	11, 21, 34, 35	Lactantes, niños pequeños
Hepatitis	1, 2, 5, 7, 31	Pacientes inmunodeprimidos
Meningoencefalitis	7	Niños, pacientes inmunodeprimidos
Miocarditis	7, 21	Niños
Obesidad/adipogenia	31	Cualquier edad

Los adenovirus humanos numerados del 1 al 7 son los más habituales. Los trastornos más frecuentes provocados por los adenovirus son **infección de las vías respiratorias, faringoconjuntivitis (ojos enrojecidos), cistitis hemorrágica** y **gastroenteritis.** Los pacientes inmunodeprimidos tienen riesgo de manifestaciones más graves. Algunos adenovirus presentan un potencial oncógeno en los animales (no así en humanos) y, por esta razón, han sido intensamente estudiados por los biólogos moleculares. Estos estudios han permitido descubrir muchos procesos víricos y celulares propios de las células eucariotas. Por ejemplo, el análisis genético de la proteína del axón de los adenovirus ha permitido descubrir los intrones y el corte y empalme *(splicing)* del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de las células eucariotas. Los adenovirus también se utilizan con fines de terapia génica para obtener ácido desoxirribonucleico (ADN) para la terapia de modificación y sustitución genética (p. ej., fibrosis quística), para expresar genes de otros virus (p. ej., el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), como vacunas y como tratamiento oncolítico.

Estructura y replicación

Los adenovirus son virus de ADN bicatenario con un genoma compuesto por unos 36.000 pares de bases cuyo tamaño es suficiente para codificar entre 30 y 40 genes. El genoma de los adenovirus está formado por una **molécula bicatenaria lineal de ADN** con una **proteína terminal** (peso molecular, 55 kDa) unida por enlaces covalentes a cada extremo 5′. Los viriones poseen una estructura característica. La cápside **deltaicosaédrica sin envoltura** consta de 240 capsómeros formados a su vez por hexonas y pentonas y posee un diámetro de 70 a 90 nm (fig. 42.1 y cuadro 42.1). Las 12 pentonas localizadas en cada uno de los vértices tienen una base pentona y una fibra. La **fibra** contiene las **proteínas de adherencia vírica.** La base pentona y las fibras son tóxicas para las células. Las pentonas y las fibras también transportan antígenos específicos de tipo.

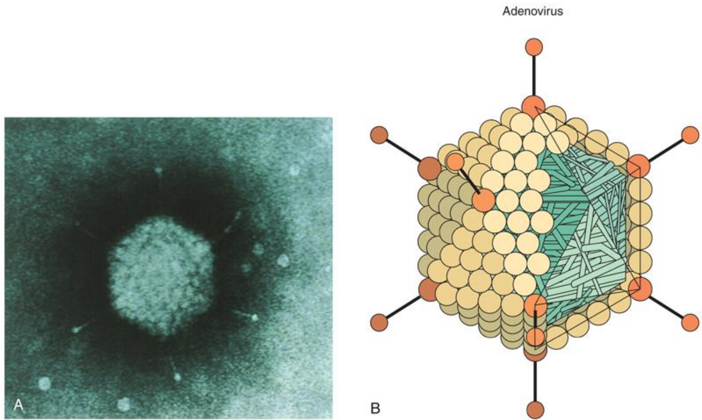


FIG. 42.1 (A) Microfotografía electrónica de un virión de adenovirus con fibras. (B) Modelo de un virión de adenovirus con fibras. (A, De Valentine, R.C., Pereira, H.G., 1965. Antigens and structure of the adenovirus, *J Mol Biol* 13:13-20. B, De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

Cuadro 42.1 Características propias de los adenovirus

La cápsula **deltaicosaédrica desnuda** tiene **fibras** (proteínas de adherencia vírica) en los vértices.
El genoma lineal bicatenario tiene proteínas terminales 5′.
La síntesis de la ADN polimerasa vírica activa el desplazamiento de la transcripción de los genes tempranos hacia la transcripción de los genes tardíos.
El virus codifica su propia **ADN polimerasa** y otras proteínas para facilitar el crecimiento y el escape inmunitario.
Los adenovirus humanos se clasifican en los grupos A a G, basándose en las homologías de ADN y el serotipo (más de 55 tipos humanos).
El serotipo se debe principalmente a diferencias en la base pentona y la proteína de la fibra, que determinan la naturaleza del tropismo tisular y de la enfermedad.
El virus provoca infecciones **líticas, persistentes** y **latentes** en los humanos, y hay cepas que pueden **inmortalizar algunas células animales.**

El complejo central del interior de la cápside contiene el ADN vírico y al menos dos proteínas principales. En el virión del adenovirus existen por lo menos 11 proteínas, de las cuales 9 tienen una función estructural identificada (tabla 42.2).

Tabla 42.2

Principales proteínas de los adenovirus

Gen	Número	Peso molecular (kDa)	Función de las proteínas
E1A [a]	—	—	Activa la transcripción genética vírica Se une al supresor del crecimiento celular (p105RB) para estimular el crecimiento y la transformación celular Altera la regulación del crecimiento celular Inhibe la activación de los elementos de respuesta del interferón
E1B	—	—	Se une al supresor de crecimiento celular (p53) y estimula el crecimiento y la transformación celular Inhibe la apoptosis
E2	—	—	Activa algunos promotores Proteína terminal en el ADN ADN polimerasa

E3	—	—	Impide la acción del TNF-α; expresión del MHC I
E4	—	—	Limita el efecto citopatológico del virus
ARN AV	—	—	Inhibe la respuesta del interferón
Cápside	II	120	Contiene el antígeno de familia y algunos antígenos de serotipo
	III	85	Proteína de la base pentona Tóxico para las células de los cultivos tisulares
	IV	62	Fibra Responsable de la adhesión; contiene algunos antígenos de serotipo
	VI	24	Proteínas asociadas a la hexona
	VIII	13	Proteínas asociadas a la pentona
	IX	12	«Cápside cemento» no esencial
	IIIa	66	«Facilita el ensamblaje»
Núcleo	V	48	Proteína nuclear 1: proteína de unión al ADN
	VII	18	Proteína nuclear 2: proteína de unión al ADN

AV, asociado al virus; *E,* inicial (del inglés *early*); *MHC I,* complejo principal de histocompatibilidad de clase I; *RB,* producto del gen del retinoblastoma; *TNF-α,* factor de necrosis tumoral α.

[a] Los genes iniciales codifican diversos ARN mensajeros y proteínas mediante diversos patrones de corte y empalme.

El ciclo de replicación vírica dura aproximadamente de 32 a 36 horas y produce alrededor de 10.000 viriones. La unión de las proteínas de la fibra vírica a una glucoproteína perteneciente a la superfamilia proteica de las inmunoglobulinas (cada célula posee, aproximadamente, 100.000 receptores de estas fibras) inicia la infección en la mayoría de los adenovirus. Es el mismo receptor que hay en muchos virus Coxsackie B, lo que explica su nombre, **receptor de adenovirus Coxsackie.** Algunos adenovirus utilizan la molécula del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC I) como receptor. La internalización se inicia por la interacción de la base pentona con una α_v-integrina, seguido de la endocitosis mediada por receptores en una vesícula recubierta de clatrina. El virus lisa la vesícula endosómica y la cápside transmite el genoma de ADN al núcleo. La pentona y las proteínas de la fibra de la cápside son tóxicas para la célula y pueden inhibir la síntesis macromolecular.

Un mapa del genoma de un adenovirus muestra la localización de cada gen vírico (fig. 42.2). Durante el ciclo de la replicación, los genes se transcriben desde ambas cadenas de ADN en ambas direcciones en distintos momentos. Los genes de funciones relacionadas están agrupados. La mayoría de los ARN transcritos a partir del genoma del adenovirus se procesan para dar lugar a varios ARNm individuales en el núcleo. Los adenovirus codifican sus propias ADN polimerasas y proteínas que favorecen el crecimiento celular y suprimen la apoptosis y las respuestas inflamatorias e inmunitarias del huésped.

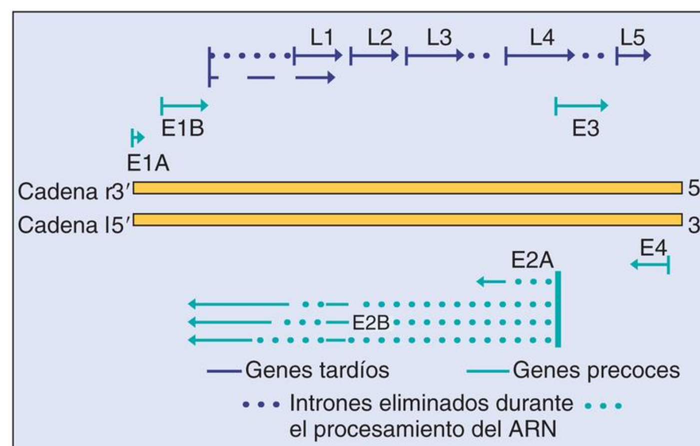


FIG. 42.2 Mapa simplificado del genoma del adenovirus de tipo 2. Los genes se transcriben desde ambas cadenas (*l* y *r*) en direcciones opuestas. Los genes precoces se transcriben a partir de cuatro secuencias promotoras y cada una genera varios ARN mensajeros al procesar los ARN primarios transcritos. Este proceso da lugar a las diversas proteínas víricas. A modo de ejemplo, se presenta el patrón de corte y empalme de la transcripción de E2. Todos los genes tardíos se transcriben a partir de una secuencia promotora. *E,* proteína precoz; *L,* proteína tardía. (Modificada de Jawetz, E., Adelberg, E.A., Melnick, J.L., 1987. *Review of Medical Microbiology,* 17th ed. Appleton & Lange, Norwalk, CT.)

La transcripción del ARNm se produce en dos fases. Las proteínas de transcripción temprana favorecen el crecimiento celular e incluyen una ADN polimerasa que participa en la replicación del genoma. Como en el caso de los papovavirus, algunos ARNm de los adenovirus comparten un mismo promotor y secuencias iniciales, pero son elaborados por corte y empalme de distintos intrones. La transcripción del gen inicial *E1*, el procesamiento de la molécula transcrita primaria (corte y empalme de intrones para dar lugar a tres ARNm) y la traducción de la proteína del **transactivador E1A** precoz son necesarios para la transcripción de otras proteínas precoces. Entre estas proteínas precoces se encuentran otras proteínas de unión al ADN, la ADN polimerasa y las proteínas que permiten al virus evitar la respuesta inmunitaria. La proteína **E1A**, junto con la proteína **E1B,** puede estimular el crecimiento celular al unirse a las proteínas supresoras del crecimiento celular **p105RB** (producto del gen del retinoblastoma *p105RB*) (E1A) y **p53** (E1B). En las células permisivas, la estimulación de la división celular facilita la transcripción y la replicación del genoma, y el proceso de replicación vírica comporta la destrucción de la célula. En las células no permisivas, el virus pasa a un estado de latencia y su genoma permanece en el núcleo. En las células de roedor, no en las humanas, la E1A y la E1B pueden estimular la proliferación celular pero sin provocar la muerte de las células; por tanto, el virus puede producir una transformación oncogénica de la célula.

La replicación del ADN vírico tiene lugar en el núcleo y está mediada por una **ADN polimerasa de origen vírico.** La polimerasa utiliza una proteína vírica de 55 kDa (proteína terminal) unida a un monofosfato de citosina como cebador para el comienzo de la replicación de ambas cadenas del ADN. La proteína terminal permanece unida a la molécula de ADN.

La transcripción genética tardía se pone en marcha cuando ha finalizado el proceso de replicación del ADN. La mayoría de las moléculas de ARNm tardío se generan a partir de la transcripción de un transcrito de ARN primario de gran tamaño (83% del genoma) que es procesado para formar al menos 18 ARNm individuales.

Las proteínas de la cápside se elaboran en el citoplasma y luego se transportan hacia el núcleo para ensamblar el virus. En primer lugar se ensamblan las procápsides vacías y a continuación se introducen en la cápside a través de un orificio en uno de los vértices el ADN vírico y las proteínas nucleares. Los procesos de replicación y de ensamblaje son ineficaces y propensos a errores; solamente se elabora una unidad infecciosa por cada 2.300 partículas. El ADN, las proteínas y numerosas partículas defectuosas se acumulan en cuerpos de inclusión nuclear. El virus permanece en la célula y es liberado cuando esta degenera y se lisa.

Patogenia e inmunidad

Los adenovirus son capaces de producir infecciones **líticas** (p. ej., células mucoepiteliales), **latentes** (p. ej., macrófagos, linfocitos T, células adenoides y otras) y **transformadoras** (hámster, pero no en el ser humano). Estos virus infectan inicialmente las células epiteliales que tapizan la bucofaringe, así como los órganos respiratorios y entéricos (cuadro 42.2). Las proteínas de la fibra vírica determinan la especificidad de la célula diana. La actividad tóxica de la pentona puede dar lugar a una inhibición del transporte celular del ARNm y de la síntesis proteica, el redondeamiento de la célula y lesiones tisulares.

Cuadro 42.2 Mecanismos patogénicos de los adenovirus

El virus se transmite por **aerosoles, materia fecal** y **contacto directo.** Los dedos transmiten los virus a los ojos.
El virus infecta las **células mucoepiteliales** de las vías respiratorias, el tubo digestivo y la conjuntiva o la córnea, provocando lesiones celulares directamente.
La enfermedad está determinada por el tropismo tisular del grupo específico o serotipo de la cepa vírica.
El virus **permanece** en el tejido linfoide (p. ej., amígdalas, adenoides, placas de Peyer).
Los **anticuerpos** son importantes tanto para la profilaxis como para la resolución de la enfermedad, pero la inmunidad celular también desempeña un papel importante.

La característica histológica de la infección por adenovirus es la presencia de una inclusión intranuclear central densa (formada por ADN y proteínas víricas) en el interior de una célula epitelial infectada (fig. 42.3). Estas inclusiones pueden parecerse a las que se observan en las células infectadas por citomegalovirus, pero los adenovirus no provocan aumento de tamaño celular (citomegalia). En el punto de infección se observan infiltrados celulares mononucleares y necrosis de células epiteliales.

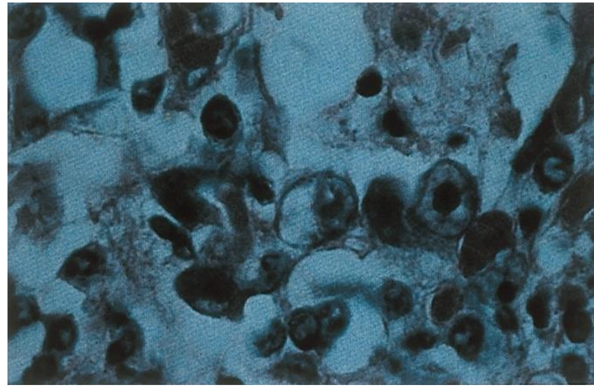


FIG. 42.3 Imagen histológica de células infectadas por adenovirus. El ensamblaje ineficaz de los viriones provoca la aparición de cuerpos de inclusión nucleares basófilos oscuros que contienen ADN, proteínas y cápsides.

La infección inicial se produce en la faringe, la conjuntiva o las vías respiratorias superiores de la mayor parte de los tipos, y se propaga a los ganglios linfáticos y posiblemente a las vías respiratorias inferiores. La infección puede curarse, o el virus puede quedar en un estado **latente y persistir** en el tejido linfoide y en otros tejidos, como las adenoides, las amígdalas y las placas de Peyer, y se puede reactivar en pacientes inmunodeprimidos.

La viremia puede ser la consecuencia de una replicación local del virus con la consiguiente difusión hacia los órganos viscerales. Esta diseminación tiene más probabilidades de darse en pacientes inmunodeprimidos que en sujetos inmunocompetentes. A pesar de que algunos adenovirus (grupos A y B) son **oncogénicos en algunos roedores,** en las células humanas no se ha observado esta transformación como consecuencia de la infección por dichos virus.

Las respuestas innatas limitan la propagación inicial del virus y activan las respuestas protectoras mediadas por linfocitos citolíticos naturales (NK) y T. La inmunidad celular es un elemento destacado en la restricción de la proliferación excesiva del virus, y los individuos inmunodeprimidos padecen cuadros recurrentes y más graves de la enfermedad. Los anticuerpos son importantes en la resolución de las infecciones líticas por adenovirus y protegen a los individuos contra la reinfección por el mismo serotipo, pero no por otros serotipos. Los anticuerpos neutralizantes se dirigen a las proteínas de la fibra. Los adenovirus poseen varios mecanismos para eludir las defensas del organismo huésped que les permiten mantenerse en él. Codifican pequeñas moléculas de ARN asociadas a los virus (ARN AV) que impiden la activación de la inhibición mediada por la proteína cinasa R inducida por el interferón de la síntesis proteica vírica. Las proteínas víricas E3 y E1A inhiben la apoptosis inducida por las respuestas celulares al virus o la acción de los linfocitos T o las citocinas (como el factor de necrosis tumoral [TNF] α). Algunas cepas de adenovirus pueden inhibir la acción de los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ evitando la expresión adecuada de las moléculas del MHC I y, por tanto, la presentación antigénica.

Epidemiología

Los viriones de los adenovirus resisten la desecación, los detergentes, las secreciones del tubo digestivo (ácidos, proteasas y bilis) e incluso un tratamiento leve con cloro (cuadro 42.3). Estos viriones se propagan a través de aerosoles y por la vía fecal-oral, los dedos, los fómites (como toallas e instrumental médico) y estanques o piscinas sometidas a una cloración inadecuada. El hacinamiento y el contacto estrecho, como el que se da en las aulas y los barracones militares, facilita la difusión del virus. Los adenovirus se pueden difundir de forma intermitente y durante períodos prolongados desde la faringe y, especialmente, a través de las heces. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, una característica que facilita en gran medida su difusión en la comunidad.

Cuadro 42.3 Epidemiología de los adenovirus

Factores de la enfermedad/víricos

La cápside vírica es resistente a la inactivación en el tracto gastrointestinal, a la desecación y a los detergentes.
Los síntomas de la enfermedad pueden parecerse a los de otras infecciones víricas respiratorias.
El virus puede dar lugar a portadores asintomáticos.

Transmisión

Contacto directo, a través de las gotas respiratorias y la materia fecal, las manos y los fómites (p. ej., toallas, instrumental médico contaminado), y los estanques y las piscinas inadecuadamente cloradas.

¿Quién corre riesgos?

Niños menores de 14 años.
Personas en situaciones de hacinamiento (guarderías, campamentos de entrenamiento militar y clubes de natación).

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

Para los serotipos 4 y 7 existe una vacuna viva para usos militares.

Los adenovirus 1 a 7 son los serotipos más prevalentes. Entre el 5 y el 10% de los casos de infección pediátrica de vías respiratorias están provocados por adenovirus de los tipos 1, 2, 5 y 6, y los niños infectados eliminan el virus durante meses tras la infección. Los adenovirus producen un 15% de todos los casos de gastroenteritis que necesitan ingreso hospitalario. Los serotipos 4 y 7 parecen especialmente capaces de extenderse entre el personal militar debido a la estrecha cercanía y el riguroso estilo de vida. Las personas inmunodeprimidas tienen el máximo riesgo de enfermedad grave.

Enfermedades clínicas

Los adenovirus infectan principalmente a los niños y, con una menor frecuencia, a los adultos (cuadro 42.4). En niños y adultos inmunodeprimidos se producen cuadros clínicos a partir de virus reactivados. Existen cuadros clínicos diferentes asociados a la infección por tipos específicos de adenovirus (v. tabla 42.1). La evolución temporal de la infección respiratoria por adenovirus se representa en la figura 42.4.

Cuadro 42.4 Resúmenes clínicos

Fiebre faringoconjuntival: un estudiante de 7 años desarrolla de manera repentina enrojecimiento ocular, dolor de garganta y fiebre de 38,9 °C. Varios niños de la escuela local de educación primaria presentan una sintomatología semejante a la descrita.
Gastroenteritis: un lactante presenta diarrea y vómitos. Se detecta el serotipo adenovírico 41 por medio de un análisis por reacción en cadena de la polimerasa de las heces realizado con fines epidemiológicos.

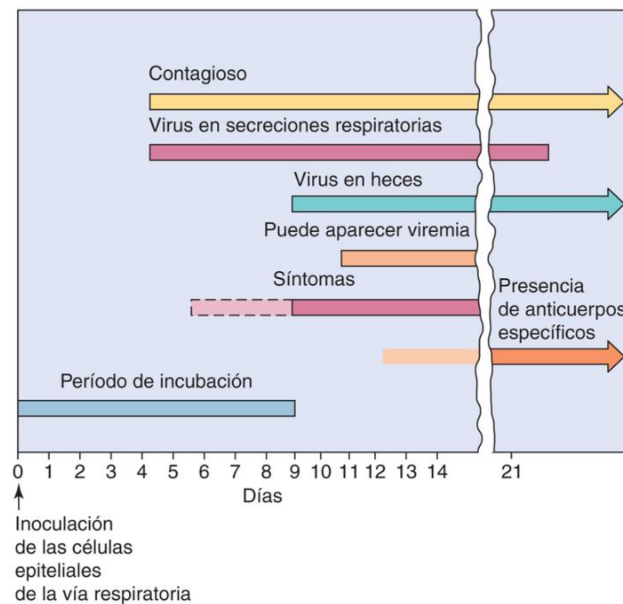


FIG. 42.4 Evolución cronológica de la infección respiratoria por adenovirus.

Faringitis febril aguda y fiebre faringoconjuntival

El adenovirus provoca cuadros de **faringitis** que, a menudo, se acompañan de **conjuntivitis (fiebre faringoconjuntival).** En los niños pequeños, en especial en los menores de 3 años, aparece solamente faringitis, la cual puede remedar una infección estreptocócica. Los pacientes afectados tienen síntomas leves de tipo gripal (incluida congestión nasal, tos, secreción nasal, malestar, fiebre, escalofríos, mialgias y cefalea) que pueden persistir entre 3 y 5 días. La fiebre faringoconjuntival se registra con una mayor frecuencia en brotes que afectan a niños de más edad.

Enfermedad respiratoria aguda

La enfermedad respiratoria aguda es un síndrome que consiste en fiebre, mucosidad nasal, tos, faringitis y en ocasiones conjuntivitis (caso clínico 42.1). La elevada incidencia de la infección en los reclutas impulsó el desarrollo y la utilización de una vacuna dirigida contra los serotipos 4 y 7.

Caso clínico 42.1 Adenovirus 14 patógeno

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*MMWR* 56:1181-1184, 2007) publicaron que el análisis de los microorganismos aislados en el personal en formación durante un brote de infección respiratoria febril en la base de la fuerza aérea de Lackland demostró un 63% de adenovirus, y que un 90% de ellos eran adenovirus 14. De los 423 casos, 27 fueron ingresados en el hospital por neumonía, 5 necesitaron un ingreso en la unidad de cuidados intensivos y 1 paciente falleció. En un caso similar descrito por la cadena de televisión CNN (http://www.cnn.com/2007/HEALTH/conditions/12/19/killer.cold/index.html), un atleta universitario de 18 años desarrolló síntomas seudogripales con vómitos, escalofríos y fiebre de 39 °C, que evolucionaron a una neumonía con riesgo vital en días. El adenovirus responsable de estas infecciones es un mutante del adenovirus 14, que fue reconocido por primera vez en 1955. El adenovirus 14 mutante se ha extendido por todo Estados Unidos y supone un riesgo de sufrir enfermedad grave para los adultos. La infección por adenovirus 14 suele producir una infección respiratoria benigna en adultos, mientras que los recién nacidos y los ancianos tienen un riesgo mayor de evolucionar mal. Aunque la mayoría de las mutaciones del virus ocasionan un virus más débil, pueden aparecer virus más virulentos, que escapan de la acción de los anticuerpos o muestran resistencia a los fármacos antivirales.

Otras enfermedades de las vías respiratorias

Los adenovirus provocan síntomas similares al resfriado, laringitis, laringotraqueobronquitis y bronquiolitis. También pueden causar una enfermedad semejante a la tos ferina en niños y adultos que se caracteriza por una evolución clínica prolongada y una neumonía vírica verdadera.

Conjuntivitis y queratoconjuntivitis epidémica

Los adenovirus originan una **conjuntivitis folicular** en la que la mucosa de la conjuntiva palpebral adquiere un aspecto granular o nodular, y ambas conjuntivas (palpebral y bulbar) se inflaman (fig. 42.5). Esta conjuntivitis puede aparecer esporádicamente o en brotes que se pueden atribuir a una fuente común. Las **conjuntivitis de las piscinas** son un ejemplo bien conocido de una infección por adenovirus a partir de un origen común. La **queratoconjuntivitis epidémica** puede constituir un riesgo laboral para los trabajadores industriales. La epidemia más grave de este tipo se registró en el personal que trabajaba en los astilleros de Pearl Harbour, Hawái, donde provocó más de 10.000 casos en el período comprendido entre 1941 y 1942. Cuando se produce una irritación del ojo por un cuerpo extraño, polvo, residuos y similares, existe riesgo de adquirir esta infección.



FIG. 42.5 Conjuntivitis provocada por adenovirus.

Gastroenteritis y diarrea

Los adenovirus constituyen una causa importante de gastroenteritis vírica aguda, especialmente en los lactantes. Los adenovirus entéricos (tipos 40 a 42) no se multiplican en los mismos cultivos celulares que otros adenovirus, y rara vez provocan fiebre o síntomas de las vías respiratorias.

Otras enfermedades

Los adenovirus también se han asociado con invaginación en niños pequeños, cistitis hemorrágica aguda con disuria y hematuria en hombres jóvenes, trastornos musculoesqueléticos e infecciones genitales y cutáneas. La infección por adenovirus (tipo 36) también se asocia con la obesidad.

Infección sistémica en pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, especialmente los que tienen defectos en la función de los linfocitos T, corren el riesgo de padecer infecciones graves por adenovirus. Entre las enfermedades producidas por los adenovirus en los pacientes inmunodeprimidos cabe incluir la neumonía, la diarrea aguda, la hepatitis y la enfermedad sistémica multiorgánica potencialmente mortal. La enfermedad se puede deber a infección o a reactivación de virus en estado latente.

Diagnóstico de laboratorio

Para que los resultados del aislamiento del virus sean significativos, deben proceder de un punto o una secreción relevante para los síntomas de la enfermedad. La presencia de adenovirus en la garganta de un paciente aquejado de faringitis suele ser diagnóstica cuando los resultados del laboratorio hayan descartado otras causas habituales de faringitis, como *Streptococcus pyogenes*.

El análisis directo de la muestra clínica sin aislamiento del virus se emplea para la detección e identificación rápida de los adenovirus. Para detectar el tipo y el grupo de virus en las muestras clínicas y los cultivos celulares se puede recurrir a los inmunoanálisis (p. ej., análisis de anticuerpos por fluorescencia o enzimoinmunoanálisis) y a las pruebas genómicas (p. ej., distintas modalidades de la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y el análisis de sondas de ADN). Es preciso emplear estas técnicas para detectar los serotipos entéricos 40, 41 y 42 de adenovirus, los cuales son incapaces de crecer en los cultivos celulares habituales. Rara vez se utilizan análisis serológicos, excepto con fines epidemiológicos.

La mejor manera de aislar la mayoría de los tipos de adenovirus es hacerlo con cultivos celulares derivados de células epiteliales (p. ej., células primarias embrionarias de riñón humano, líneas continuas [transformadas] como HeLa y las células del carcinoma epidérmico humano). En un plazo de 2 a 20 días, el virus provoca una infección lítica con los cuerpos de inclusión característicos y muerte celular. El aislamiento del virus a partir de un cultivo celular requiere una media de 6 días. En el examen histológico se pueden observar las inclusiones intranucleares características. Sin embargo, estas inclusiones son poco frecuentes y se deben distinguir de las producidas por los citomegalovirus.

Tratamiento, prevención y control

Un lavado de manos cuidadoso y la cloración de las piscinas pueden reducir la transmisión de los adenovirus. No se ha aprobado ningún tratamiento contra la infección habitual por adenovirus. Se puede emplear el cidofovir y la ribavirina para tratar a los pacientes inmunodeprimidos que sufren infección por adenovirus. Se han utilizado vacunas orales atenuadas para prevenir las infecciones por adenovirus pertenecientes a los tipos 4 y 7 en el personal militar, pero no se utilizan en la población civil.

Adenovirus terapéuticos

Los adenovirus se han utilizado, y se está considerando su uso, en la transferencia de genes para el tratamiento de enfermedades humanas, como las inmunodeficiencias (p. ej., deficiencia de adenosina desaminasa), la fibrosis quística y las enfermedades por depósito en lisosomas. El virus se inactiva mediante la eliminación o la mutación de *E1* y otros genes víricos (p. ej., *E2* y *E4*). En el genoma vírico se inserta un gen apropiado que sustituye dicho ADN y se controla con un promotor adecuado. El vector vírico así creado se puede cultivar en una célula que exprese las funciones víricas ausentes (E1 y E4) y pueda complementar la deficiencia del virus y permitir su reproducción. Se están desarrollando tipos 4 y 7 y mutantes con replicación defectiva de los tipos 5, 26 y 35 para transportar genes del VIH, del virus del Ébola y otros virus como vacunas atenuadas híbridas contra estos virus mortales. Se puede realizar tratamiento oncolítico con adenovirus a los que les falta el gen funcional *E1B*, que crece selectivamente y destruye las células tumorales que carecen de la proteína p53 funcional. A pesar de la atenuación lograda por métodos de ingeniería genética, estos virus pueden seguir produciendo enfermedades graves en pacientes inmunodeprimidos.

Bibliografía

Arnold A, MacMahon E. Adenovirus infections. *Medicine*. 2017;45:777–780.

Benihoud K, Yeh P, Perricaudet M. Adenovirus vectors for gene delivery. *Curr Opin Biotechnol*. 1999;10:440–447.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Third ed. St Louis: Mosby; 2004.

Doerfler W, Bohm P. Adenoviruses: Model and Vectors in Virus-Host Interactions. Current Topics in Microbiology and Immunology (vol 272-273). New York: Springer-Verlag; 2003.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Ghebremedhin B. Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance. *Europ J Microbiol Immunol*. 2014;4(1):26–33: http://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.1.2..

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Kolavic-Gray SA, Binn LN, Sanchez JL, et al. Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Clin Infect Dis*. 2002;35:808–818.

Lasaro MO, Ertl HCJ. New Insights on adenovirus as vaccine vectors. *Molecul Ther*. 2009;17:1333–1339.

Lee CS, Bishop ES, Zhang R, Yu X, Farina EM, Yan S, He TC. Adenovirus-mediated gene delivery: potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes Dis*. 2017;4(2):43–63: http://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001.

Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol*. 2008;18:357–374.

Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:44–462.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic Press; 2007.

Páginas web

Gompf SG, Kelkar D, Oehler R, 2018. Adenoviruses. http://emedicine.medscape.com/article/211738-overview.

Estudio de un caso y preguntas

Un niño de 7 años que está en un campamento de verano se queja de dolor de garganta, dolor de cabeza, tos, ojos enrojecidos y cansancio, por lo que se le remite a la enfermería. Presenta una temperatura de 40 °C. Al cabo de unas horas, otros compañeros y algunos monitores acuden a la enfermería con síntomas parecidos. Los síntomas se mantienen a lo largo de 5-7 días. Todos los pacientes han nadado en el lago del campamento. Más del 50% de los participantes en el campamento refiere síntomas similares a los del caso inicial. El Departamento de Salud Pública estadounidense identifica el agente etiológico como adenovirus del serotipo 3.

1. ¿Hacia qué síndrome de adenovirus apuntan los síntomas?
2. Un brote tan extenso como este indica un origen común para la infección. ¿Cuál sería la fuente o fuentes más probables? ¿Cuáles serían las vías de transmisión más probables del virus?
3. ¿Qué propiedades físicas del virus facilitan su transmisión?
4. ¿Qué precauciones deberían tomar los responsables del campamento para evitar nuevos brotes?
5. ¿Qué muestra o muestras debería haber utilizado el Departamento de Salud Pública para identificar el agente infeccioso, y qué análisis serían necesarios para diagnosticar la infección?

43: Virus del herpes humanos

(a) **Un hombre de 27 años desarrolla una lesión vesicular en la comisura bucal 3 días después de volver de un viaje en el que fue a esquiar.**
(b) **Un médico residente de pediatría de 26 años sufre un cuadro de neumonía grave seguido de la aparición de lesiones vesiculares en brotes en la cabeza, el tronco y otras localizaciones.**
(c) **Varias animadoras universitarias sufren un cuadro de dolor de garganta, fiebre, ganglios inflamados y cansancio importante. Compartieron una botella de agua durante el transcurso de un partido de fútbol hace 3 semanas.**
(d) **Un receptor de un trasplante cardíaco de 57 años sufrió un brote de lesiones por el virus del herpes simple (VHS), neumonitis por citomegalovirus (CMV) y posteriormente un linfoma relacionado con el virus de Epstein-Barr (VEB). El linfoma se curó al reducir el tratamiento inmunodepresor.**

1. ¿Qué virus producen estas enfermedades?
2. ¿Qué características de estos virus son similares y cuáles son diferentes?
3. ¿Cómo se contraen cada una de estas enfermedades?
4. ¿Cuáles son los factores de riesgo de sufrir una enfermedad herpética grave?
5. ¿Qué infecciones pueden prevenirse mediante vacunación y cuáles pueden tratarse con fármacos antivirales?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Herpesvirus

Palabras clave

- VHS-1 y VHS-2: neurótropo, cuerpos de inclusión de Cowdry tipo A, sincitios, vesículas, frotis de Tzanck.
- VVZ: neurótropo, todos los tipos de lesión (V), lesiones a lo largo de un único dermatoma (Z).
- VEB: linfótropo: linfocito B, mononucleosis heterófilo-positiva, linfoma de Burkitt.
- CMV: células aumentadas de tamaño y cuerpos de inclusión en «ojo de búho», oportunista, mononucleosis, enfermedad congénita.
- VHH-6 y VHH-7: linfótropo, roséola.
- VHH-8: sarcoma de Kaposi, enfermedad relacionada con el sida.
- Virus B: simio, encefalopatía mortal.

Biología, virulencia y enfermedad

- Virus de gran tamaño, con cubierta, contienen una cápside deltaicosaédrica, genoma ADN.
- Codifica polimerasas y otras proteínas (VHS y VVZ: timidina cinasa).
- La respuesta inmunitaria mediada por células es fundamental para su control.
- Infecciones recurrentes, latentes, líticas; el VEB y el VHH-8 también se relacionan con cánceres.
- VHS: oral/genital, encefalitis, queratoconjuntivitis, VHS neonatal; recurrencias a partir de neuronas.
- VVZ: neumonía en adultos, varicela-zóster; recurrencias a partir de neuronas.
- VEB: mononucleosis heterófilo-positiva, linfomas de linfocitos B; recurrencias a partir de linfocitos B de memoria.
- CMV: enfermedad oportunista, CMV congénito, retinitis; recurrencias a partir de monocitos y citoblastos.
- VHH-6: roséola.
- VHH-8: sarcoma de Kaposi.

Epidemiología

- Virus ubicuos.
- Transmisión mediante contacto directo, líquidos corporales.
- El VVZ se transmite a través de aerosoles y por contacto directo.

Diagnóstico

- Cultivo, pruebas inmunológicas (serología del VEB), análisis del genoma y PCR.

Tratamiento, prevención y control

- Vacuna para varicela y herpes zóster.
- Fármacos antivirales para el VHS, VVZ y CMV.

CMV, citomegalovirus; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa; *sida*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *VEB*, virus de Epstein-Barr; *VHH*, virus del herpes humano; *VHS*, virus del herpes simple; *VVZ*, virus de la varicela-zóster.

Los herpesvirus son un importante grupo de grandes virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) que comparten las siguientes características: morfología del virión, forma básica de replicación y capacidad para establecer infecciones latentes y recurrentes. En estos virus es muy importante la inmunidad celular, tanto para controlar la infección como por ser causa de síntomas. Los herpesvirus codifican proteínas y enzimas que facilitan la replicación y la interacción del virus con el huésped. El virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus del herpes humano 8 (VHH-8) se asocian a cánceres humanos (cuadro 43.1).

Cuadro 43.1 Características propias de los herpesvirus

Tienen grandes cápsides deltaicosaédricas envueltas que contienen genomas de ADN bicatenario.
Codifican muchas proteínas que manipulan la célula huésped y la respuesta inmunitaria.
Codifican enzimas (ADN polimerasa) que estimulan la replicación del ADN vírico y que son buenos objetivos para los fármacos antivirales.
La replicación del ADN y el ensamblaje de la cápside tienen lugar en el núcleo.
El virus se libera por exocitosis, lisis celular y a través de puentes intercelulares.
Pueden provocar infecciones líticas, persistentes, latentes y, en el caso del virus de Epstein-Barr, inmortalizantes.
Ubicuos.
Para su control se necesita inmunidad mediada por células.

Los VHH están agrupados en tres subfamilias basadas en diferencias en las características de los virus (estructura del genoma, tropismo tisular, efectos citopatológicos y localización de la infección latente), así como en la patogenia de la enfermedad y su manifestación (tabla 43.1). Los VHH son los virus del herpes simple (VHS) de los tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus de la varicela-zóster (VVZ), el VEB, el citomegalovirus (CMV), el VHH-6 y el VHH-7, y el VHH-8.

Tabla 43.1

Propiedades que distinguen a los herpesvirus

Subfamilia	Virus	Principal célula diana	Zona de latencia	Formas de contagio
ALPHAHERPESVIRINAE				
VHH-1	Herpes simple tipo 1	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo (ETS)
VHH-2	Herpes simple tipo 2	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo (ETS)
VHH-3	Virus de la varicela-zóster	Células mucoepiteliales y linfocitos T	Neurona	Respiratoria y contacto directo
GAMMAHERPESVIRINAE				
VHH-4	Virus de Epstein-Barr	Linfocitos B y células epiteliales	Linfocitos B de memoria	Saliva (enfermedad del beso)
VHH-8	Virus relacionado con el sarcoma de Kaposi	Linfocitos y (¿?)	Linfocitos B	Contacto directo (sexual), ¿saliva?
BETAHERPESVIRINAE				
VHH-5	Citomegalovirus	Macrófagos, linfocitos, células epiteliales y (¿?)	CPH, células pluripotenciales mieloides, monocitos	Contacto directo (ETS), transfusiones, trasplantes de tejidos y congénita
VHH-6	VHH-6	linfocitos T, células epiteliales, células neuronales	CPH, linfocitos T	Saliva
VHH-7	VHH-7	Igual que el VHH-6	CPH, linfocitos T	Saliva

CPH, células progenitoras hematopoyética; *ETS,* enfermedad de transmisión sexual; *VHH,* virus del herpes humano; *(¿?),* indica que existen otras células que también pueden ser dianas principales o zonas de latencia.

Las infecciones por herpesvirus son frecuentes y los virus, excepto el VHH-8, son **ubicuos.** A pesar de que estos virus suelen producir una enfermedad benigna, en especial en los niños, también pueden provocar una morbimortalidad significativa, especialmente en personas inmunodeprimidas. Afortunadamente, los herpesvirus codifican dianas para los agentes antivirales y existen vacunas contra el VVZ.

Estructura de los herpesvirus

Los herpesvirus son virus **con envoltura de gran tamaño** que contienen una **molécula bicatenaria de ADN.** El virión tiene un diámetro aproximado de 150 nm y las características morfológicas que se observan en la figura 43.1. El núcleo de ADN está rodeado de una **cápside deltaicosaédrica** formada por 162 capsómeros que está recubierta de una envoltura que contiene glucoproteínas. Los herpesvirus codifican diversas glucoproteínas implicadas en la adhesión y la fusión víricas, y la elusión del control inmunitario. El espacio existente entre la envoltura y la cápside, denominado **tegumento,** contiene proteínas y enzimas víricas que ayudan a iniciar la replicación. Como otros virus con envoltura, los herpesvirus son sensibles a los ácidos, los disolventes, los detergentes y la desecación.

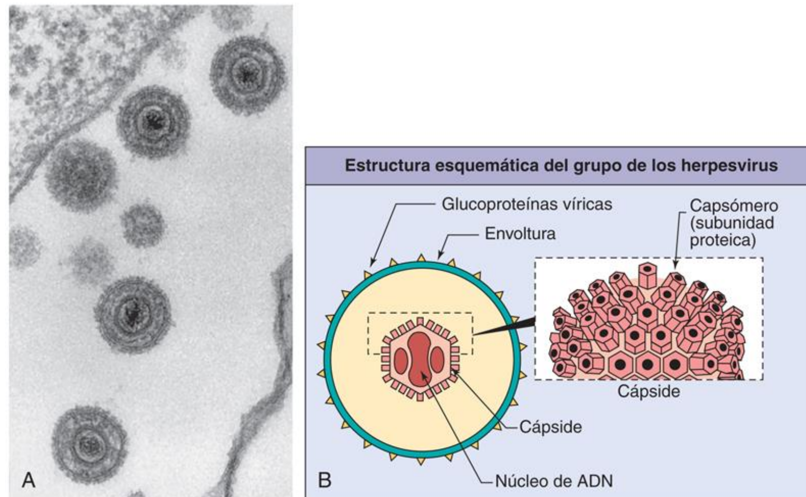


FIG. 43.1 (A) Microfotografía electrónica y (B) estructura general de los herpesvirus. El genoma de ADN del herpesvirus en el centro vírico está rodeado de una cápside deltaicosaédrica y una envoltura. Las glucoproteínas se insertan en la envoltura. (A, De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

Los genomas de los herpesvirus son estructuras lineales de ADN bicatenario, aunque difieren en tamaño y orientación de los genes (fig. 43.2). Unas secuencias repetidas directas o invertidas acotan regiones únicas del genoma (única larga [U_L], única corta [U_C]), lo que permite la formación de segmentos circulares y la recombinación intragenómica. La recombinación entre repeticiones invertidas del VHS, el CMV y el VVZ permite que grandes segmentos del genoma modifiquen la orientación de sus segmentos genéticos U_L y U_C para originar genomas isoméricos.

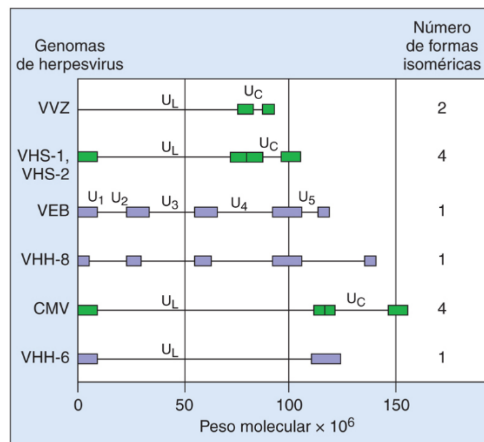


FIG. 43.2 Genomas de los herpesvirus. Los genomas de los herpesvirus están formados por ADN bicatenario. La longitud y la complejidad del genoma son distintas para cada virus. Las repeticiones invertidas del virus del herpes simple *(VHS)*, el virus de la varicela-zóster *(VVZ)* y el citomegalovirus *(CMV)* permiten que el genoma se recombine consigo mismo para formar isómeros. Las secuencias genéticas repetidas de gran longitud están marcadas con recuadros. Los genomas del VHS y el CMV tienen dos secciones, la sección única larga *(U_L)* y la sección única corta *(U_C)*, y cada una de ellas se encuentra flanqueada por dos conjuntos de repeticiones invertidas de ADN. Las repeticiones invertidas facilitan la replicación del genoma, y también permiten que las secciones U_L y U_C se inviertan independientemente una de la otra para dar lugar a cuatro configuraciones de genoma independientes o isómeros. El VVZ solamente tiene un conjunto de repeticiones invertidas y puede formar dos isómeros. El virus de Epstein-Barr *(VEB)* presenta una sola configuración, con varias regiones únicas rodeadas de repeticiones directas. Las *barras azules* indican secuencias de repeticiones directas de ADN; las *barras verdes* señalan secuencias de repeticiones invertidas de ADN. *VHH-6*, virus del herpes humano 6; *VHH-8*, virus del herpes humano 8.

Replicación de los herpesvirus

La replicación de los herpesvirus comienza como consecuencia de la interacción de las glucoproteínas víricas con los receptores de superficie celular (fig. 36.11). El tropismo de algunos herpesvirus (p. ej., VEB) está muy restringido debido a la expresión de receptores específicos de tejido y de especie. Las glucoproteínas víricas facilitan la fusión de su envoltura con la membrana plasmática, liberando la nucleocápside en el citoplasma. Las enzimas y los factores de transcripción son transportados al interior de la célula en el tegumento del virión. La nucleocápside se une a la membrana nuclear y envía su genoma al interior del núcleo, donde se transcribe y se replica.

La transcripción del genoma vírico se realiza de forma coordinada y regulada en tres fases:

1. **Proteínas precoces inmediatas (α),** que engloban proteínas importantes para la regulación de la transcripción genética y el control de la célula.
2. **Proteínas precoces (β),** que constan de diversos factores de transcripción y enzimas, incluida la ADN polimerasa.
3. **Proteínas tardías (γ),** formadas principalmente por proteínas estructurales que aparecen tras el comienzo de la replicación del genoma vírico.

El genoma vírico se transcribe mediante la polimerasa celular de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ADN, y el proceso es regulado por factores codificados por el virus y factores nucleares celulares. La interacción entre estos factores determina si la infección es lítica, persistente o latente. Las células que provocan una infección latente transcriben un grupo especial de genes víricos en ausencia de replicación genómica. *La ulterior expresión de los genes precoces y tardíos da lugar a la producción de virus, y habitualmente a la destrucción celular.*

La **ADN polimerasa codificada por el virus,** la cual constituye una de las dianas de los fármacos antivirales, replica el genoma vírico. **El virus codifica enzimas que participan en el metabolismo de los ácidos nucleicos** y proporcionan desoxirribonucleótidos que actúan como sustrato para dicha polimerasa. Estas y otras enzimas víricas facilitan la replicación del virus en células en estado estacionario y que carecen de los desoxirribonucleótidos y las enzimas suficientes para la síntesis vírica del ADN (p. ej., neuronas). Otras proteínas manipulan la maquinaria celular para optimizar la replicación, inhibir las respuestas inmunitarias, inhibir la apoptosis o establecer estados de latencia.

Las procápsides vacías se ensamblan en el núcleo, se rellenan de ADN, geman a partir del retículo endoplasmático (RE), adquieren proteínas asociadas al tegumento y después protruyen hacia el interior de la membrana del aparato de Golgi para adquirir la envoltura, y terminan abandonando la célula por exocitosis o lisis celular. La maquinaria celular se ocupa de la transcripción, la síntesis proteica, el procesamiento de las glucoproteínas y la liberación por exocitosis de las partículas víricas. Durante la replicación, los herpesvirus alteran los procesos celulares, degradan el ADN celular y alteran el citoesqueleto de las células. La replicación del VHS se explica con mayor detalle como prototipo de los herpesvirus.

Virus del herpes simple

El nombre de *herpes* deriva de una palabra griega que significa «reptar». La denominación «calenturas» ya se citaba en la antigüedad, estableciéndose su etiología vírica en 1919.

Los dos tipos de VHS, el VHS-1 y el VHS-2, comparten un gran número de características, como la homología de ADN, ciertos determinantes antigénicos, el tropismo tisular y los signos de enfermedad. De todos modos, aún se pueden distinguir algunas diferencias leves, aunque significativas, en estos rasgos.

Proteínas del virus del herpes simple

El genoma del VHS es lo bastante grande para codificar aproximadamente 80 proteínas. Para su replicación, el VHS tan solo requiere la mitad de ellas; las restantes facilitan la interacción del virus con distintas células huésped y la respuesta inmunitaria. El genoma del VHS codifica enzimas, como una ADN polimerasa dependiente de ADN y algunas enzimas que participan en el metabolismo de ácidos nucleicos, como la desoxirribonucleasa, la timidina cinasa, la ribonucleótido reductasa y la proteasa. La ribonucleótido reductasa transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos y la timidina cinasa fosforila los desoxirribonucleósidos para obtener el sustrato para la replicación del genoma vírico. Las especificidades de sustrato de estas enzimas y la ADN polimerasa son menos selectivas que las de sus análogos celulares y, por tanto, constituyen unos objetivos potenciales adecuados para la quimioterapia antivírica.

El VHS codifica al menos 10 glucoproteínas que actúan como proteínas de adhesión vírica (gB, gC, gD, gE/gI), proteínas de fusión (gB, gH/gL), proteínas estructurales y proteínas de evasión inmunitaria (gC, gE, gI), además de otras funciones.

Replicación

El VHS puede afectar a la mayoría de tipos de células humanas e incluso de otras especies. El virus provoca infecciones líticas en los fibroblastos y las células epiteliales, así como infecciones latentes en las neuronas (v. diagrama en la fig. 36.11).

El VHS-1 se une de manera rápida y eficaz a las células a través de la interacción inicial con heparán sulfato, un proteoglucano presente en el exterior de diversos tipos celulares, y posteriormente a través de una interacción más intensa con proteínas receptoras localizadas en la superficie celular. La penetración al interior de la célula precisa la interacción con nectina 1 (mediador C de entrada de herpesvirus), una molécula de adhesión intercelular que pertenece a la familia de proteínas inmunoglobulinas y es semejante al receptor de los poliovirus. La nectina 1 se encuentra en la mayoría de las células y neuronas. Otro receptor es HveA, un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, el cual se expresa en linfocitos T activados, neuronas y otras células. El VHS puede penetrar en la célula huésped mediante la fusión de su envoltura con la membrana celular. Tras la fusión, el virión libera su cápside al citoplasma junto a una proteína que favorece el comienzo de la transcripción génica vírica, una proteína cinasa codificada por el virus y proteínas citotóxicas. La cápside se acopla a un poro nuclear y libera el genoma en el núcleo.

Entre los **productos génicos precoces inmediatos** figuran las proteínas de unión al ADN que estimulan la síntesis de esta molécula y la transcripción de los genes víricos precoces. Durante una infección latente de neuronas, la única región del genoma que se transcribe genera los **transcritos asociados a la latencia (TAL).** Estos ARN no se traducen en proteínas, sino que codifican micro-ARN que inhiben la expresión de genes precoces inmediatos importantes y otros genes.

Entre las **proteínas precoces** se encuentra una ADN polimerasa dependiente de ADN y una timidina cinasa. Como proteínas catalíticas, se necesita un número relativamente bajo de copias de estas enzimas para estimular la replicación. Otras proteínas precoces inhiben la producción e inician la degradación del ARN mensajero (ARNm) y del ADN celulares. La expresión de los genes precoces y tardíos comporta la destrucción celular.

El genoma comienza a replicarse en cuanto se ha sintetizado la polimerasa. Inicialmente se elaboran concatámeros genómicos circulares unidos por sus extremos. En una fase posterior de la infección, el ADN se replica mediante un mecanismo de círculo rodante para producir una cadena lineal de genomas, los cuales, en teoría, recuerdan a un rollo de papel higiénico. Los concatámeros se separan para formar genomas individuales a medida que se introduce el ADN en las procápsides.

La replicación del genoma desencadena la transcripción de los genes tardíos que codifican las proteínas estructurales y de otro tipo. Se necesitan muchas copias de las proteínas estructurales. Las proteínas de la cápside se transportan hacia el núcleo, donde se introducen en procápsides vacías y se rellenan de ADN. Las cápsides que contienen ADN se asocian a fragmentos de la membrana nuclear alterados por las proteínas víricas y posteriormente atraviesan por gemación el RE hacia el citoplasma celular. Las glucoproteínas víricas se sintetizan y procesan de manera semejante a las glucoproteínas celulares. Las proteínas del tegumento se asocian a la cápside vírica en el citoplasma y en una fase posterior la cápside atraviesa por gemación el aparato de Golgi con el fin de adquirir su envoltura dotada de glucoproteínas. El virus se libera por exocitosis o lisis celular. De igual modo, los virus se pueden diseminar de una célula a otra a través de los puentes intracelulares, los cuales permiten que eluda su detección por la respuesta humoral. La formación de sincitios inducida por el virus también participa en la diseminación de la infección.

La infección por el VHS puede dar lugar a la replicación del patógeno o bien al establecimiento de una infección latente, dependiendo del tipo de genes que sean transcritos en la neurona. La transcripción de los TAL, pero no de ningún otro gen vírico, da lugar a un estado de latencia. Al igual que en el caso de otros alfaherpesvirus, el VHS codifica una timidina cinasa (enzima de *scavenging*) que facilita la replicación en las células que no se dividen, como las neuronas. Igualmente, el VHS codifica ICP34.5, una proteína específica del VHS que posee múltiples funciones y facilita la proliferación del virus en las neuronas y la enfermedad neuroinvasora. La ICP34.5 desactiva un mecanismo de inhibición de la síntesis proteica activada como respuesta antiviral de los interferones de tipo 1, inhibe la autofagia y favorece la liberación de cápsides desde el núcleo y el virus en las uniones intercelulares.

Patogenia e inmunidad

Los mecanismos involucrados en la patogenia del VHS-1 y el VHS-2 son muy parecidos (cuadro 43.2). Inicialmente ambos virus infectan las células mucoepiteliales y se replican en ellas, producen enfermedad en el lugar de la infección y posteriormente establecen una infección latente en las neuronas que las inervan. El VHS-1 y el VHS-2 se diferencian en las características de crecimiento y antigenicidad; el VHS-1 tiene mayor capacidad de producir encefalitis, mientras que el VHS-2 tiene una mayor capacidad para causar una viremia, que va acompañada de una sintomatología sistémica semejante a la de la gripe.

Cuadro 43.2 Mecanismos patogénicos de los virus del herpes simple

La enfermedad se inicia por contacto directo y depende del tejido infectado (p. ej., oral, genital, cerebral).
El virus causa efectos citopatológicos directos.
El virus evita los anticuerpos por la diseminación de célula a célula y la formación de sincitios.
El virus establece su latencia en las neuronas (se oculta a la respuesta inmunitaria).
El virus se reactiva desde la latencia por el estrés, la radiación ultravioleta B o la supresión inmunitaria.
La inmunidad mediada por células es necesaria para la curación, y el papel de los anticuerpos es limitado.
Los efectos inmunopatológicos mediados por células contribuyen a la aparición de los síntomas.

El VHS puede provocar infecciones **líticas** en la mayoría de las células e infecciones **latentes** en las neuronas. Generalmente, la inhibición de la síntesis macromolecular celular que induce el virus provoca citólisis, la degradación del ADN de la célula huésped, permeabilidad de la membrana, destrucción del citoesqueleto y senescencia de la célula. Además, se producen cambios visibles en la estructura nuclear y marginación de la cromatina, y se forman **cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos de Cowdry de tipo A.** Muchas cepas de VHS también inician la formación de **sincitios.** En los cultivos tisulares, el VHS destruye rápidamente las células, y hace que adopten una morfología redondeada.

La infección por el VHS se inicia a través de las membranas mucosas o de roturas de la piel. El virus se multiplica en las células de la base de la lesión e infecta la neurona que las inerva, y se desplaza por transporte retrógrado hasta el ganglio (los ganglios trigéminos en el caso del VHS bucal, y el ganglio sacro en el caso del VHS genital) (v. fig. 43.5) para establecer una infección latente. Los linfocitos T CD8 y el interferón γ son importantes para mantener la latencia del VHS y de otros herpesvirus. Después de la reactivación, el virus volverá al punto inicial de infección y puede ser inaparente o bien provocar **lesiones vesiculares.** El líquido vesicular contiene viriones infectantes. La lesión de los tejidos está provocada por una combinación de patología vírica e inmunopatología. Generalmente, la lesión se cura sin producir ninguna cicatriz.

Los mecanismos innatos de protección, como el interferón y los linfocitos citolíticos naturales, pueden bastar para limitar la progresión de la infección. *La respuesta asociada a linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH1) y la respuesta provocada por los linfocitos T citotóxicos CD8 son necesarias para destruir las células infectadas y curar la enfermedad aguda.* Los efectos inmunopatológicos de las respuestas celulares e inflamatorias también son una de las causas principales de los signos de la enfermedad. Los anticuerpos dirigidos a las glucoproteínas del virus neutralizan las partículas víricas extracelulares, lo que limita su diseminación, pero es insuficiente para eliminar la infección. En ausencia de una inmunidad funcional mediada por células, la infección por VHS es más grave y puede extenderse hasta los órganos vitales y el cerebro.

El VHS posee diversos mecanismos para eludir las respuestas protectoras del huésped. Bloquea la inhibición inducida por el interferón de la síntesis proteica vírica y codifica una proteína que rellena el transportador asociado al canal de procesamiento (TAP), de modo que impide el paso de péptidos al RE para inhibir su asociación a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC I), evitando así el reconocimiento de las células infectadas por los linfocitos T CD8. El virus puede eludir la neutralización y la eliminación humoral por medio de su diseminación directa de una célula a otra y formación de sicitios, así como al esconderse durante la infección latente en una neurona. Por otra parte, el virión y las células infectadas por el virus expresan glucoproteínas, que son receptores de anticuerpos (Fc) (gE/gI) y del complemento (gC) que debilitan las defensas humorales.

En las neuronas se produce una infección latente que no provoca lesiones detectables. Existen diversos estímulos capaces de activar una **recurrencia** (p. ej., estrés, traumatismo, fiebre, luz solar [ultravioleta B]) (cuadro 43.3). Estos estímulos desencadenan la replicación vírica en una célula nerviosa individual del interior del haz y permiten el desplazamiento retrógrado del virus a lo largo del nervio para causar lesiones que aparecen en el mismo dermatoma y localización en cada ocasión. El estrés desencadena la reactivación al estimular la replicación del virus en el nervio, deprimir temporalmente la inmunidad celular o mediante ambos procesos a la vez. El virus se puede reactivar a pesar de la presencia de anticuerpos. Sin embargo, las infecciones recurrentes suelen ser menos graves, más localizadas y de menor duración que los episodios primarios debido a la naturaleza de la diseminación y la existencia de las respuestas inmunitarias de memoria.

Cuadro 43.3 Factores desencadenantes de la recurrencia de la infección por virus del herpes simple

Radiación ultravioleta B (esquí, bronceado)
Fiebre (de ahí la denominación de «calenturas»)
Estrés emocional (p. ej., exámenes finales, una cita importante)
Estrés físico (irritación)
Menstruación

Alimentos: picantes, ácidos, alergias
Inmunodepresión:

- Temporal (relacionada con estrés)
- Quimioterapia, radioterapia
- Virus de la inmunodeficiencia humana

Epidemiología

La infección por el VHS es frecuente, con más de 700.000 nuevas infecciones por el VHS-1 y el VHS-2 cada año en Estados Unidos. Puesto que el VHS puede alcanzar un estado de latencia, con posibilidad de recurrencia asintomática, el individuo infectado es una fuente de contagio durante toda la vida (cuadro 43.4). El VHS se transmite a través de secreciones y por contacto íntimo. Como cualquier otro virus con envoltura, el VHS es muy lábil y se inactiva con facilidad con la desecación, los detergentes y las condiciones imperantes en el tubo digestivo. A pesar de que el VHS puede infectar las células animales, la infección por VHS es una enfermedad exclusivamente humana.

Cuadro 43.4 Epidemiología del virus del herpes simple

Factores de la enfermedad/víricos

- El virus provoca una infección que dura toda la vida.
- La enfermedad recurrente es fuente de contagio.
- El virus puede eliminarse de forma asintomática.

Transmisión

- El virus se transmite con la saliva, las secreciones vaginales y por contacto con el líquido de la lesión (mezcla y coincidencia de las membranas mucosas).
- El virus se transmite por vía oral y sexual, y por contacto con los ojos y roturas en la piel.
- El VHS-1 generalmente se transmite por vía oral; el VHS-2 generalmente se transmite por vía sexual, pero no exclusivamente.

¿Quién corre riesgos?

- Niños y adultos sexualmente activos: riesgo de enfermedad primaria por el VHS-1 y el VHS-2, respectivamente.
- Médicos, enfermeros, dentistas y otros individuos en contacto con secreciones orales y genitales: riesgo de infección en los dedos (panadizo herpético).
- Personas inmunodeprimidas y recién nacidos: riesgo de enfermedad diseminada potencialmente mortal.

Geografía/estación

- Virus de distribución mundial.
- No tiene incidencia estacional.

Métodos de control

- Existen fármacos antivirales con fines terapéuticos y preventivos.
- No existen vacunas.
- Todos los profesionales sanitarios deben llevar guantes para evitar el panadizo herpético.
- Los pacientes con lesiones genitales activas deben evitar las relaciones sexuales hasta que las lesiones estén completamente reepitelizadas.

El VHS se transmite a través del líquido de las vesículas, la saliva y las secreciones vaginales (la **«mezcla y coincidencia de las membranas mucosas»**). El lugar de la infección, y por tanto de la enfermedad, se ve determinado fundamentalmente por el tipo de combinación de membranas mucosas. *Ambos tipos de VHS pueden provocar lesiones bucales y genitales.*

El VHS-1 se contagia fácilmente por contacto bucal (besos) o al compartir vasos, cepillos de dientes u otros objetos contaminados con saliva. El VHS-1 puede infectar los dedos o el organismo a través de un corte o una grieta en la piel. El VHS-1 es también una causa importante de herpes genital y faríngeo. La autoinoculación también puede originar una infección ocular o de los dedos.

El VHS-2 se disemina principalmente por contacto sexual o autoinoculación, o una madre infectada puede contagiarlo a su hijo en el momento de nacer. Dependiendo de las prácticas sexuales del sujeto y de su higiene, el VHS-2 puede infectar los genitales, los tejidos anorrectales o la bucofaringe. El VHS-1 y el VHS-2 pueden provocar una infección genital primaria sintomática o asintomática, o bien dar lugar a recurrencias.

La infección neonatal suele ser resultado de la excreción del VHS-2 desde el cuello uterino durante el parto vaginal (caso clínico 43.1), pero también puede deberse a una infección ascendente *in utero* durante una infección primaria de la madre o por una infección poco después del nacimiento. La infección neonatal da lugar a una enfermedad diseminada y neurológica cuyas consecuencias son graves.

Caso clínico 43.1 Virus del herpes simple neonatal

Parvey y Ch'ien (*Pediatrics* 65:1150-1153, 1980) publicaron un caso de infección neonatal por VHS adquirida durante el parto. En un parto de nalgas se colocó el monitor fetal en las nalgas del bebé y al final, debido a la prolongación del parto, se practicó una cesárea. El niño, de 2,5 kg, mostró dificultades menores que se trataron con éxito, pero al sexto día le aparecieron vesículas con una base eritematosa en el lugar donde se había colocado el monitor fetal. Se cultivó VHS del líquido de estas vesículas y también del líquido cefalorraquídeo, la córnea, la saliva y la sangre. El bebé entró en un estado agonizante con frecuentes episodios de apnea y convulsiones. Se inició tratamiento intravenoso con adenina arabinósido (ara-A; vidarabina). El niño presentó también bradicardia con vómitos ocasionales. Las vesículas se extendieron y afectaron a las extremidades inferiores y también se encontraban en la espalda, las palmas, las narinas y el párpado derecho. Tras 72 horas de tratamiento con ara-A, el estado del niño empezó a mejorar. Se mantuvo el tratamiento durante 11 días, pero se tuvo que interrumpir por plaquetopenia. El niño recibió el alta a los 45 días del nacimiento y su desarrollo era normal con 1 y 2 años de edad. A las 6 semanas del parto se identificó una lesión herpética en la vulva de la madre. El niño respondió al tratamiento con ara-A y consiguió superar las lesiones ocasionadas por la infección. El virus, que posiblemente fuera el VHS-2, fue adquirido a través de una abrasión generada por el monitor fetal mientras el niño se encontraba dentro del canal del parto. Desde que se publicó este caso, ara-A se ha sustituido por fármacos antivirales menos tóxicos, mejores y de administración más sencilla, como el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir.

VHS, virus del herpes simple.

La infección inicial por el VHS-2 se produce en una fase más avanzada de la vida que la infección por el VHS-1 y está relacionada con un aumento de la actividad sexual. Los datos estadísticos actuales indican que el 20% de los adultos están infectados por el VHS-2 en Estados Unidos, lo que supone alrededor de 65 millones de individuos.

Enfermedades clínicas

El VHS-1 y el VHS-2 son patógenos del ser humano habituales que provocan lesiones dolorosas, aunque habitualmente benignas, y enfermedades recurrentes (fig. 43.3). Las mismas enfermedades causadas pueden deberse al VHS-1 o al VHS-2, mientras no se especifique. *El VHS puede provocar una morbimortalidad significativa cuando infecta el ojo o el cerebro y en otras infecciones diseminadas en individuos inmunodeprimidos o recién nacidos.* En el cuadro clásico, la lesión es una vesícula transparente situada sobre una base eritematosa («una gota de rocío sobre un pétalo de rosa») que posteriormente progresa para dar lugar a lesiones pustulosas, úlceras y lesiones costrosas (fig. 43.4).

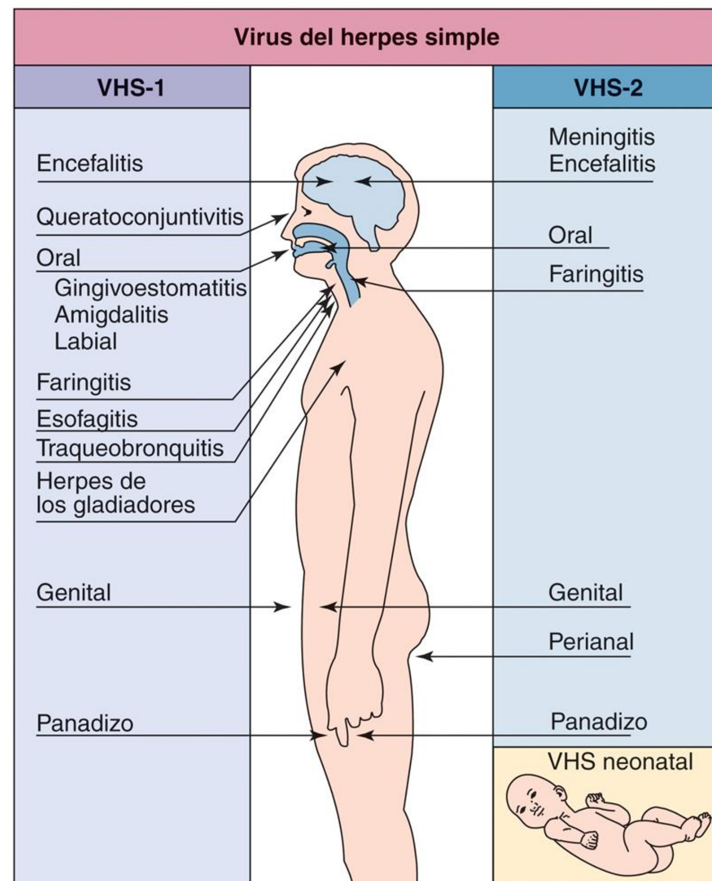


FIG. 43.3 Síndromes clínicos asociados a la infección por el virus del herpes simple *(VHS)*. El VHS-1 y el VHS-2 pueden infectar los mismos tejidos y provocar enfermedades similares, pero tienen predilección por los sitios y las enfermedades indicadas.

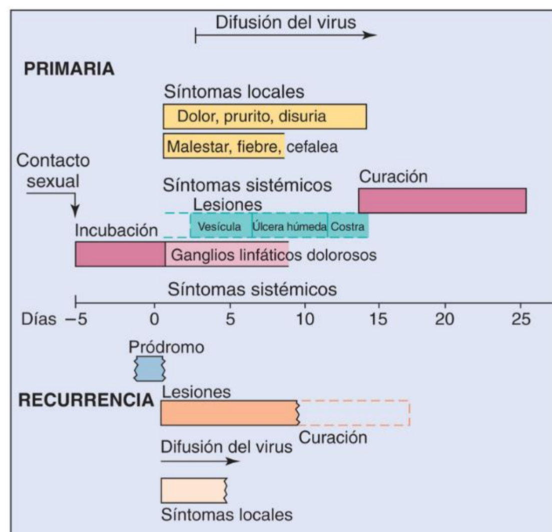


FIG. 43.4 Evolución clínica de la infección genital por virus del herpes. Se compara la evolución cronológica y los síntomas de la infección genital primaria y recurrente con el virus del herpes simple de tipo 2. *Arriba*, infección primaria; *abajo*, enfermedad recurrente. (Datos de Corey, L., Adams, H.G., Brown, Z.A., et al., 1983. Genital herpes simplex virus infection: clinical manifestations, course and complications. *Ann Intern Med* 98:958-972.)

Las lesiones del herpes bucal, el herpes labial o la gingivoestomatitis se manifiestan en forma de vesículas transparentes que se ulceran rápidamente. Las vesículas suelen estar en el borde bermellón de los labios, aunque pueden estar ampliamente distribuidas por la boca, y afectan al paladar, la faringe, las encías, la mucosa bucal y la lengua (fig. 43.5). Muchos trastornos (p. ej., lesiones por virus Coxsackie, úlceras bucales, acné) pueden asemejarse a las lesiones bucales características del VHS.

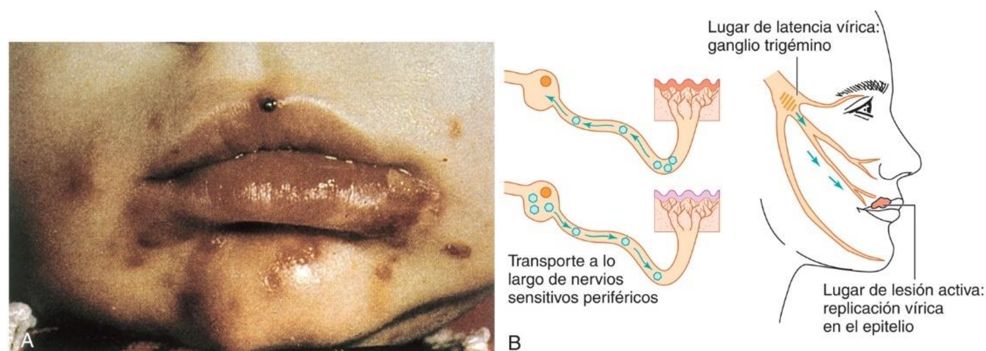


FIG. 43.5 (A) Gingivoestomatitis herpética primaria. (B) El virus del herpes simple establece una infección latente y puede recurrir a partir de los ganglios trigéminos. (A, De Hart, C.A., Broadhead, R.L., 1992. *A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. Wolfe, London, UK. B, Modificado de Straus, S.E., 1993. Herpes simplex virus and its relatives. En: Schaechter, M., Eisenstein, B.I., Medoff, G. [eds.]. *Mechanisms of Microbial Disease,* second ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD.)

Las personas infectadas pueden padecer infecciones mucocutáneas recurrentes por VHS **(herpes labial, herpes febril)** (fig. 43.6), aunque nunca hayan tenido una infección primaria clínicamente aparente. Las lesiones suelen aparecer en las comisuras bucales o junto a los labios. Por lo general, las infecciones faciales recurrentes por herpes se reactivan desde los ganglios trigéminos. Los síntomas de los episodios recurrentes son menos graves, más localizados y de duración menor que los del episodio primario. La **faringitis herpética** es un diagnóstico cada vez más frecuente en adultos jóvenes aquejados de dolor de garganta.

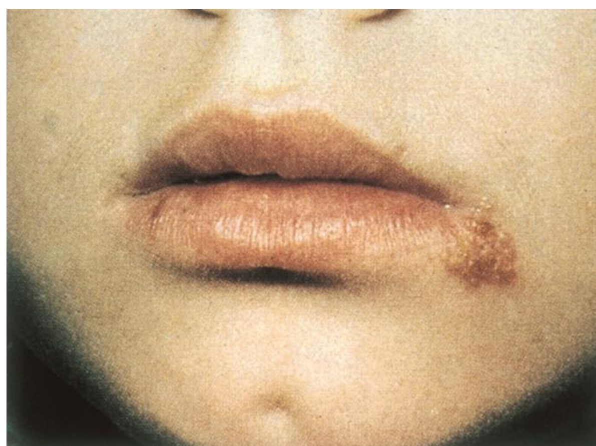


FIG. 43.6 Lesiones de un herpes labial recurrente. Es menos grave que la enfermedad primaria. (De Hart, C.A., Broadhead, R.L., 1992. *A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. Wolfe, London, UK.)

La **queratitis herpética** casi siempre está limitada a un solo ojo. Puede provocar una enfermedad recurrente que causa una cicatriz permanente, lesiones corneales y ceguera. Las respuestas inmunitarias TH17 son importantes para el control, aunque contribuyen a la patogenia de las infecciones oculares.

El **panadizo herpético** es una infección de los dedos, y el **herpes de los gladiadores** es una infección que afecta a todo el organismo. El virus inicia la infección a través de cortes o abrasiones en la piel. El panadizo herpético aparece a menudo en las enfermeras o los médicos que atienden a pacientes con infecciones por VHS, en niños que se chupan el dedo (fig. 43.7) y en individuos que presentan infecciones genitales por VHS. El herpes de los gladiadores aparece con frecuencia entre los practicantes de lucha o *rugby*.



FIG. 43.7 Panadizo herpético. (De Emond, R.T.D., Rowland, H.A.K., 1995. *A Color Atlas of Infectious Diseases,* third ed. Mosby, London, UK.)

Los niños con eccema activo pueden adquirir un **eccema herpético.** La enfermedad subyacente facilita la diseminación de la infección por toda la piel, que puede alcanzar las glándulas suprarrenales, el hígado y otros órganos.

El **herpes genital** puede estar provocado por el VHS-1 o el VHS-2. En los hombres, las lesiones suelen localizarse en el glande o el tallo del pene, y ocasionalmente en la uretra. En las mujeres, las lesiones pueden aparecer en la vulva, la vagina, el cuello uterino, la zona perianal o la cara interior de los muslos, y a menudo van acompañadas de prurito y secreción vaginal mucoide. El sexo anal puede producir proctitis por el VHS, una enfermedad en la que las lesiones se localizan en la zona inferior del recto y el ano. Las lesiones suelen ser dolorosas. En los pacientes de ambos sexos la infección primaria puede ir acompañada de fiebre, malestar, mialgias y adenitis inguinal, que son síntomas relacionados con una viremia transitoria. En la figura 43.4 se comparan los síntomas y la evolución cronológica del herpes genital primario y recurrente.

La afección recurrente por VHS dura menos tiempo y es menos grave que el episodio primario. Aproximadamente, en el 50% de los pacientes las recurrencias van precedidas de un pródromo característico de dolor u hormigueo en la zona en la que acabarán apareciendo las lesiones. Los episodios de recurrencia pueden darse incluso con una frecuencia de 2 a 3 semanas, o bien ser infrecuentes. No obstante, cualquier persona infectada puede diseminar el virus en ausencia de síntomas. Estos individuos son vectores importantes para la diseminación del virus.

La **encefalitis herpética** suele estar provocada por el VHS-1. Generalmente, las lesiones se limitan a uno de los lóbulos temporales. La patología vírica y la inmunopatología provocan la destrucción del lóbulo temporal y la aparición de eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo, convulsiones, anomalías neurológicas focales y otras características de encefalitis vírica. El VHS es la causa vírica más habitual de encefalitis esporádica, y genera una morbimortalidad significativa incluso en pacientes que reciben el tratamiento adecuado. Al contrario de la encefalitis por arbovirus, la enfermedad afecta a sujetos de todas las edades y en cualquier momento del año. La **meningitis por VHS** puede ser una complicación de una infección genital por el VHS-2, y en este caso los síntomas a menudo desaparecen por sí solos.

La **infección por VHS del recién nacido** es una enfermedad devastadora y, a menudo, mortal. Puede ser adquirida en el útero, aunque con mayor frecuencia se contrae durante el paso del feto a través del canal del parto (posiblemente en el punto de inserción de la sonda del registro en el cuero cabelludo del feto), ya que el virus del herpes de la madre también se disemina en el momento del parto; tras el nacimiento también se puede adquirir a partir de otros miembros de la familia o del personal del hospital. Inicialmente, el lactante presenta septicemia y puede mostrar, o no, lesiones vesiculares. Puesto que en el recién nacido todavía no se ha desarrollado la respuesta inmunitaria celular, el VHS se extiende hasta el hígado, el pulmón y otros órganos, así como hasta el sistema nervioso central (SNC). La evolución de la infección hasta la afectación del SNC provoca la muerte, retraso mental o incapacidad neurológica, incluso con tratamiento.

Diagnóstico de laboratorio

Análisis directo de las muestras clínicas

Los efectos citopatológicos (ECP) característicos se pueden identificar mediante un **frotis de Tzanck** (un raspado de la base de una lesión), de Papanicolaou (Pap) o una muestra de biopsia (tabla 43.2). Entre los ECP se incluyen los sincitios, el citoplasma «balonizante» e inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A (v. fig. 39.2). Se puede elaborar un diagnóstico definitivo tras demostrar la presencia del antígeno vírico (mediante métodos de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa) o su ADN (mediante la hibridación *in situ* o la PCR), en el tejido o el líquido de la vesícula.

Tabla 43.2

Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por virus del herpes simple

Planteamiento	Prueba/comentario
Examen directo al microscopio de las células de la base de la lesión (frotis de Tzanck)	Células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A en las células
Cultivo celular	Efectos citopatológicos identificables en la mayoría de los cultivos celulares
Análisis de presencia del antígeno o del genoma del VHS en biopsia tisular, frotis, líquido cefalorraquídeo o líquido vesicular	**Inmunoanálisis enzimático, tinción inmunofluorescente, hibridación con sonda de ADN *in situ* o PCR**[a]
Distinción del tipo de VHS (VHS-1 o VHS-2)	Anticuerpo específico de tipo, análisis de sonda de ADN y PCR
Serología	La serología solo es útil para estudios epidemiológicos

PCR, reacción en cadena de la polimerasa; *VHS,* virus del herpes simple.

[a] Métodos preferidos actualmente.

Aislamiento del virus

El aislamiento del virus permite el archivo y el estudio adicional. El virus se puede obtener a partir de las vesículas, pero no de las lesiones con costra. Las muestras se recogen por aspiración del líquido de la lesión, o bien al aplicar un hisopo de algodón sobre las vesículas, y se mantienen frías pero no se congelan a −20 °C. La muestra se inocula directamente en cultivos celulares.

El VHS produce ECP tras un período de incubación de 1 a 3 días en células HeLa, fibroblastos embrionarios humanos y otras células. Las células infectadas aumentan de tamaño y se vuelven redondas (v. fig. 39.4). Algunas cepas inducen la fusión de las células vecinas dando lugar a células gigantes multinucleadas (sincitios). Un abordaje sensible para la identificación utiliza una estirpe celular que expresa β-galactosidasa en las células infectadas por VHS (sistema ligado a enzimas inducible por el virus). La adición del sustrato adecuado comporta la aparición de color y hace posible la detección de la enzima en las células infectadas.

Detección genómica

Se utilizan sondas de ADN específicas del tipo de VHS, cebadores específicos de ADN para PCR y la PCR cuantitativa para detectar y diferenciar el VHS-1 del VHS-2. El **análisis por PCR** de la muestra clínica o del medio de cultivo tisular infectado es actualmente el método de elección para la detección y la distinción del VHS-1 y el VHS-2 en la mayor parte de los pacientes.

Serología

Las pruebas serológicas son útiles solamente para diagnosticar una infección primaria por VHS y para los estudios epidemiológicos. No sirven para diagnosticar una enfermedad recurrente porque esta no se suele acompañar de un aumento significativo de los títulos de anticuerpos.

Tratamiento, prevención y control

El VHS codifica diversas enzimas que actúan como diana para los fármacos antivirales (cuadro 43.5) (v. cap. 40). La mayoría de los fármacos antiherpéticos son análogos de nucleósidos que son activados por la timidina cinasa viral e inhiben la ADN polimerasa vírica, una enzima esencial para la replicación vírica y el mejor objetivo de los fármacos antivirales. El tratamiento impide o acorta la evolución de la enfermedad primaria o recurrente. No se dispone de ningún tratamiento farmacológico que pueda eliminar una infección latente.

Cuadro 43.5 Tratamientos antivirales aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense para las infecciones por herpesvirus

Herpes simple 1 y 2

- Aciclovir
- Penciclovir
- Valaciclovir
- Famciclovir
- Trifluridina

Virus de la varicela-zóster

Aciclovir
Famciclovir
Valaciclovir
Inmunoglobulina varicela-zóster
Plasma inmunizado contra zóster
Vacuna viva o de subunidades con adyuvante

Virus de Epstein-Barr

Ninguno

Citomegalovirus

Ganciclovir[a]
Valganciclovir[a]
Foscarnet[a]
Cidofovir[a]

[a] También inhibe los virus del herpes simple y de la varicela-zóster.

El prototipo del fármaco anti-VHS es el **aciclovir (ACV).** El **valaciclovir** (éster valilo del ACV), el **penciclovir** y el **famciclovir** (un derivado del penciclovir) tienen mecanismos de acción similares al ACV, aunque sus propiedades farmacológicas son distintas (v. fig. 40.1).

La fosforilación del ACV y el penciclovir por parte de la **timidina cinasa** y otras enzimas celulares activa el fármaco como sustrato para la **ADN polimerasa** vírica. Estos fármacos se incorporan al **ADN vírico e impiden su elongación** (v. fig. 40.2). El ACV, el valaciclovir, el penciclovir y el famciclovir son relativamente poco tóxicos, son eficaces para tratar los cuadros graves de infección por VHS y los primeros episodios de herpes genital, y también se usan como tratamientos profilácticos.

La forma más frecuente de resistencia a estos fármacos es la que resulta de mutaciones que inactivan la timidina cinasa, impidiendo de esta forma la transformación del fármaco en su forma activa. La mutación de la ADN polimerasa vírica también genera resistencia. Afortunadamente, las cepas resistentes parecen ser menos virulentas.

El ACV y sus análogos son eficaces frente a todas las infecciones por VHS, como la encefalitis, el herpes diseminado y otras infecciones herpéticas graves. El hecho de que no sea tóxico para las células no infectadas permite el uso de este fármaco y sus análogos como tratamiento supresor para prevenir los brotes recurrentes, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Se puede prevenir un episodio recurrente si se trata antes o poco después del episodio desencadenante. Se puede inhibir la replicación del VHS, aunque el tratamiento no resuelve la infección latente por el VHS.

Aunque el **cidofovir** y el **adefovir** disponen de actividad contra el VHS, únicamente se ha autorizado la administración del primero como tratamiento de la infección por CMV. La vidarabina (adenina arabinósido [ara-A]) es menos soluble, menos potente y más tóxica que el ACV, y ya no se utiliza. La trifluridina, el penciclovir y el ACV han sustituido a la yododesoxiuridina como agentes tópicos para el tratamiento de la queratitis herpética. La tromantadina, un derivado de la amantadina, está aprobada para el tratamiento tópico en otros países distintos de Estados Unidos. Actúa impidiendo la penetración y la formación de sincitios. El docosanol inhibe la entrada de los virus. Junto a estos, existen otros tratamientos que no requieren prescripción médica y que pueden ser eficaces para algunos individuos.

Evitar el contacto directo con las lesiones reduce el riesgo de contraer la infección. No obstante, la infección puede ser asintomática; por tanto, el virus se puede transmitir de manera inadvertida. Los médicos, las enfermeras, los dentistas y los técnicos deben ser especialmente cuidadosos al manipular tejidos o líquidos potencialmente infectados. El hecho de llevar guantes puede impedir el contagio de infecciones de los dedos (panadizo herpético). Los individuos con un panadizo herpético recurrente son muy contagiosos y pueden transmitir la infección a los pacientes.

El VHS se inactiva con rapidez con el uso de jabón, desinfectantes, lejía y etanol al 70%. El virus se desinfecta con rapidez mediante lavado con jabón.

A los pacientes con antecedentes de infección por VHS genital se les debe indicar que eviten tener relaciones sexuales mientras presentan los síntomas prodrómicos o las lesiones, y que reanuden las relaciones sexuales solamente después de que las lesiones se hayan reepitelizado completamente, ya que el virus se puede transmitir a partir de lesiones cubiertas con costra. Los preservativos pueden ser útiles, y sin duda son mejor que nada, pero es posible que no confieran una protección integral.

Una mujer embarazada aquejada de una infección genital por VHS activa o que esté diseminando el virus de forma asintomática a través de la vagina puede transmitir el VHS al recién nacido al término de la gestación si el parto tiene lugar por vía vaginal. Esta transmisión se puede evitar por medio de una cesárea.

Actualmente no existe ninguna vacuna contra el VHS. Sin embargo, se están desarrollando vacunas inactivadas, de subunidades, híbridos del virus de la vacuna, vacunas genéticamente atenuadas y de ADN para evitar el contagio del virus o para tratar a individuos infectados. Se está utilizando la glucoproteína D en varias de estas vacunas experimentales.

Virus de la varicela-zóster

El VVZ origina la entidad conocida como **varicela,** y cuando recurre provoca **herpes zóster.** El VVZ comparte muchos rasgos con el VHS, como: 1) su capacidad para establecer infecciones latentes en las neuronas e infecciones recurrentes; 2) la importancia de la inmunidad celular para controlar y evitar una infección grave, y 3) la presencia de lesiones vesiculares características. Al igual que el VHS, el VVZ codifica una **timidina cinasa** y es sensible a los mismos **fármacos antivirales.** A diferencia del VHS, el VVZ se disemina predominantemente por **vía respiratoria.** La **viremia** se produce tras la replicación local del virus en las vías respiratorias, lo que da lugar a la formación de lesiones cutáneas por todo el cuerpo.

Estructura y replicación

El VVZ posee el genoma más pequeño de los VHH. El VVZ se replica de manera semejante, aunque más lenta y en un número menor de tipos celulares que el VHS. Los fibroblastos diploides humanos *in vitro* y los linfocitos T activados, las células epiteliales y las epidérmicas *in vivo* toleran la replicación productiva del VVZ. Las partículas de VVZ recién sintetizadas son secuestradas en los lisosomas y degradadas en la mayoría de las células debido a su unión al receptor de manosa-6-fosfato, pero son liberadas de células cutáneas diferenciadas terminalmente que carecen de dicha proteína. De este modo, se propaga en el organismo mediante contacto intercelular. El VVZ establece infecciones latentes en las neuronas, al igual que el VHS; sin embargo, a diferencia de este último, sintetiza varios ARN víricos y proteínas víricas específicas que se pueden detectar en las células que sufren infección latente.

Patogenia e inmunidad

Los ECP de las células infectadas por VVZ son similares a los que se observan en las células infectadas por VHS, y se pueden detectar inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A y sincitios.

El VVZ se adquiere fundamentalmente por inhalación, y la infección primaria se inicia en las amígdalas y en la mucosa de las vías respiratorias. El virus progresa a través del torrente circulatorio y el sistema linfático hasta alcanzar las células del sistema reticuloendotelial (figs. 43.8 y 43.9; cuadro 43.6). Posteriormente se produce una viremia secundaria y el virus se extiende por todo el cuerpo y hasta la piel. El virus infecta los linfocitos T, y estas células pueden alojarse en la piel y transportar el virus a las células epiteliales cutáneas. El virus supera la inhibición por el IFN-α y se producen vesículas en la piel. El virus mantiene su asociación a las células y se transmite por interacción intercelular, salvo en el caso de las células epiteliales diferenciadas del pulmón y los queratinocitos de las lesiones cutáneas, las cuales pueden liberar partículas víricas infecciosas. La replicación del virus en el pulmón constituye una fuente destacada de contagio. El virus provoca un exantema dérmico vesiculopustuloso que se desarrolla a lo largo del tiempo en sucesivas erupciones. Con el exantema aparecen fiebre y síntomas sistémicos.

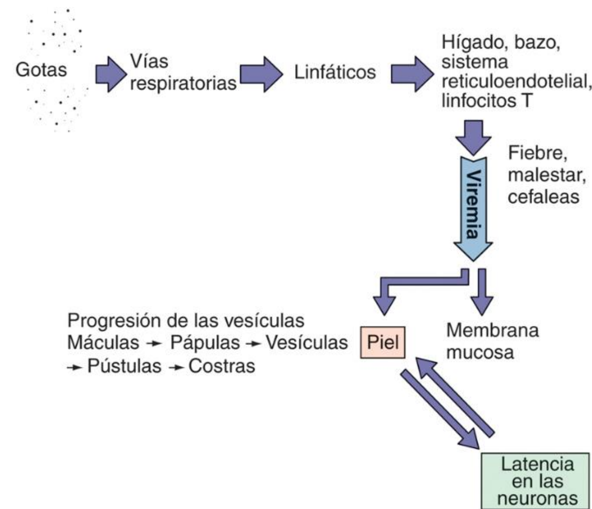


FIG. 43.8 Mecanismo de diseminación del virus de la varicela-zóster (VVZ) en el interior del organismo. Inicialmente, el VVZ infecta las vías respiratorias y se extiende al sistema reticuloendotelial y a los linfocitos T, y posteriormente por la viremia asociada a células hacia la piel.

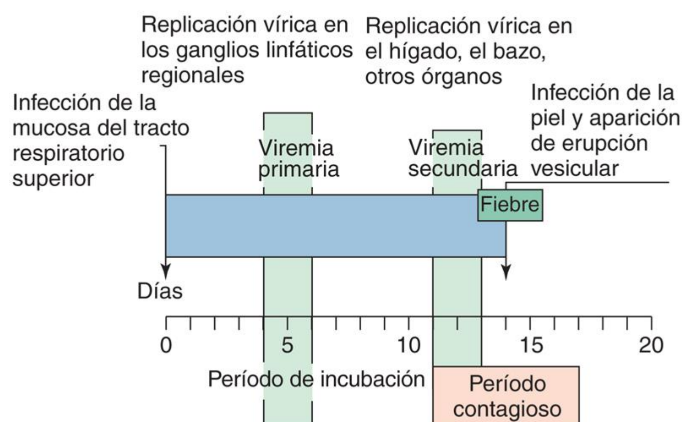


FIG. 43.9 Evolución cronológica de la varicela. La evolución en los niños pequeños, que es la que se presenta en esta figura, generalmente es más corta y menos grave que en los adultos.

Cuadro 43.6 Mecanismos patogénicos del virus de la varicela-zóster

La replicación inicial se produce en las vías respiratorias.
Infecta las células epiteliales, los fibroblastos, los linfocitos T y las neuronas.
Puede formar sincitios y extenderse directamente de célula a célula.
Se extiende mediante viremia en el interior de los linfocitos T, alcanza la piel y provoca lesiones en oleadas sucesivas.
Se produce neumonía potencialmente mortal en adultos con infección primaria, debido a una respuesta inflamatoria intensa.
Puede eludir la eliminación por los anticuerpos; para controlar la infección es esencial la respuesta inmunitaria mediada por células. En los individuos inmunodeprimidos puede aparecer un cuadro diseminado potencialmente mortal.
Establece una infección latente en las neuronas, normalmente de los ganglios de la raíz dorsal y los nervios craneales.
El herpes zóster es una enfermedad recurrente; es el resultado de la replicación del virus a lo largo de todo el dermatoma.
El herpes zóster es el resultado de la depresión de la inmunidad mediada por células.

Tras la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia en los ganglios de la raíz dorsal, de los nervios craneales y en otros ganglios. Después se puede reactivar en los adultos de mayor edad en situaciones de inmunodepresión o en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular. Al reactivarse, el virus se replica y se disemina por toda la longitud de la neurona para infectar la piel y da lugar a un exantema vesicular a lo largo de todo el dermatoma, conocido como **herpes zóster** («culebrilla»). Esta situación lesiona la neurona y puede provocar una neuralgia postherpética muy dolorosa.

El IFN-α, las protecciones estimuladas por interferón y los linfocitos T y los citolíticos naturales limitan la diseminación del virus a los tejidos, pero los **anticuerpos** son importantes para limitar la propagación virémica del VVZ. La inmunización pasiva con **inmunoglobulina para varicela-zóster (VZIg)** dentro de los primeros 4 días desde la exposición aporta protección. La inmunidad celular es fundamental para resolver la enfermedad aguda y controlar la infección latente. El virus provoca enfermedades más diseminadas y más graves en ausencia de inmunidad celular (p. ej., en niños aquejados de leucemia) y puede recurrir cuando el sujeto se encuentra en estado de inmunodepresión. Aunque son importantes para la protección, las respuestas inmunitarias celulares contribuyen a la sintomatología. En los adultos, la respuesta excesiva provoca lesiones celulares adicionales y un cuadro de mayor gravedad de la infección primaria (especialmente en el pulmón) que la que se observa en los niños. La concentración de anticuerpos y de linfocitos T disminuye en una fase más avanzada de la vida, lo que permite la recurrencia del VVZ y la aparición de un herpes zóster.

Epidemiología

El VVZ es extremadamente contagioso y las tasas de infección superan el 90% entre los contactos domésticos vulnerables (cuadro 43.7). La enfermedad se extiende principalmente por la vía respiratoria, aunque también se puede diseminar por contacto directo con las vesículas cutáneas. Los pacientes son contagiosos antes y durante la sintomatología. Más del 90% de los adultos de países desarrollados presenta anticuerpos contra el VVZ. El herpes zóster es el resultado de la reactivación de una infección latente en el paciente. La enfermedad se desarrolla aproximadamente en el 10-20% de la población infectada por VVZ, y su incidencia aumenta al hacerlo la edad. Las lesiones de herpes zóster contienen virus viables y, por tanto, pueden ser una fuente de contagio de varicela a las personas carentes de inmunidad contra esta infección (es decir, niños).

Cuadro 43.7 Epidemiología del virus de la varicela-zóster

Factores de la enfermedad/víricos

Provoca una infección para toda la vida.
La enfermedad recurrente es fuente de contagio.

Transmisión

El virus se transmite principalmente por gotas respiratorias, así como por contacto directo.

¿Quién corre riesgos?

Niños (edad 5-9 años): enfermedad clásica moderada.
Adolescentes y adultos: riesgo de enfermedad más grave con posible neumonía.
Individuos inmunodeprimidos y recién nacidos: riesgo de neumonía potencialmente mortal, encefalitis y varicela progresiva diseminada.
Ancianos y adultos inmunodeprimidos: riesgo de enfermedad recurrente (herpes zóster [«culebrilla»]) causada por desaparición progresiva de la respuesta inmunitaria.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

Existen fármacos antivirales.
Existe inmunoglobulina contra virus zóster para los individuos inmunodeprimidos y los profesionales expuestos al virus, así como para los recién nacidos de madres que presenten la sintomatología dentro de los primeros 5 días desde el nacimiento.
Existe una vacuna viva (cepa Oka) para niños (varicela) y adultos (zóster).
Se dispone de una vacuna de subunidades con adyuvante para el herpes zóster.

Enfermedades clínicas

La **varicela** representa uno de los cinco **exantemas infantiles clásicos** (junto con la rubéola, la roséola, el eritema infeccioso y el sarampión). La enfermedad es consecuencia de una infección primaria por VVZ; habitualmente se trata de una enfermedad moderada de la infancia, normalmente es sintomática, a pesar de que pueden existir infecciones asintomáticas (v. fig. 43.9). La varicela se caracteriza por fiebre y un exantema maculopapuloso que aparece tras un período de incubación de unos 14 días (fig. 43.10). En el plazo de unas horas, cada lesión maculopapular forma una vesícula de pared delgada sobre una base eritematosa («gota de rocío sobre pétalos de rosa») que tiene un diámetro aproximado de 2 a 4 mm. Esta vesícula es característica de la varicela. Cuando han transcurrido 12 horas, la vesícula se transforma en una pústula y empieza a formar una costra, después de lo cual aparecen lesiones costrosas. Durante 3-5 días van apareciendo erupciones sucesivas de lesiones, y en cualquier momento se pueden observar todas las fases de las lesiones cutáneas.



FIG. 43.10 Exantema característico de la varicela en todas las fases de su evolución. (De Hart, C.A., Broadhead, R.L., 1992. *A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases.* Wolfe, London, UK.)

El exantema se disemina a lo largo de todo el cuerpo, y es más prevalente en la cabeza y el tronco que en las extremidades. Su presencia en el cuero cabelludo la diferencia de otras enfermedades exantémicas. Las lesiones son pruriginosas y provocan un rascado por parte del paciente que puede facilitar la infección bacteriana secundaria y la formación de cicatrices. Las lesiones de las membranas mucosas generalmente aparecen en la boca, la conjuntiva y la vagina.

La infección primaria suele ser más grave en los adultos que en los niños. La **neumonía intersticial** puede afectar a una proporción comprendida entre el 20 y el 30% de los pacientes adultos y puede llegar a ser mortal. La neumonía se debe a las reacciones inflamatorias en el punto inicial de la infección.

Como ya se ha comentado anteriormente, el **herpes zóster** (*zóster* significa «cinturón» o «faja») es una recurrencia de una infección latente por varicela adquirida por el paciente en un momento previo de su vida. Normalmente, la aparición de las lesiones similares a la viruela va precedida de dolor intenso en el área inervada por el nervio. El exantema se limita a un dermatoma y se parece al de la varicela (fig. 43.11). Las localizaciones iniciales habituales son un cuadrante de la cabeza, o a lo largo de un dermatoma torácico. Hasta en el 30% de los pacientes que padecen un herpes zóster se desarrolla un síndrome de dolor crónico denominado **neuralgia postherpética,** que puede persistir durante meses o años.



FIG. 43.11 Herpes zóster («culebrilla») en un dermatoma torácico.

La infección por VVZ en pacientes inmunodeprimidos o recién nacidos puede dar lugar a una entidad grave, progresiva y potencialmente mortal. Los trastornos de la inmunidad celular en estos pacientes incrementan el riesgo de diseminación del virus hasta los pulmones, el cerebro y el hígado, lo que puede ser mortal. La enfermedad puede aparecer como respuesta a un contacto primario con la varicela, o bien debido a una enfermedad recurrente.

Diagnóstico de laboratorio

El aislamiento del VVZ no se realiza de modo rutinario debido a su labilidad durante el transporte al laboratorio y su deficiente replicación en condiciones *in vitro*. La PCR y las técnicas de detección genómica son especialmente útiles para confirmar el diagnóstico. También se puede utilizar una prueba de anticuerpos fluorescentes directos contra el antígeno de membrana con el fin de detectar antígenos de membrana en raspados de lesiones cutáneas o muestras de biopsia.

Los análisis serológicos de detección de anticuerpos contra el VVZ se utilizan para investigar la inmunidad de una población contra el virus. Sin embargo, normalmente las concentraciones de anticuerpos son bajas, por lo que es preciso recurrir a análisis más sensibles, como el análisis de inmunofluorescencia y el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para lograr detectarlos. En los individuos que presentan un herpes zóster se puede detectar un incremento significativo de la concentración de anticuerpos.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento puede ser adecuado en los pacientes adultos e inmunodeprimidos con infecciones por VVZ, así como en los sujetos con un herpes zóster, pero no suele ser necesario para los niños con varicela. Se ha aprobado la administración de **ACV, famciclovir** y **valaciclovir** en el tratamiento de las infecciones por VVZ. La ADN polimerasa del VVZ es mucho menos sensible al tratamiento con ACV que la enzima del VHS, por lo que se necesitan unas dosis más elevadas de ACV o bien la administración de famciclovir o valaciclovir como consecuencia de sus mejores características farmacodinámicas (v. cuadro 43.5). No existe ningún tratamiento satisfactorio, aunque los analgésicos y otros calmantes, los anestésicos tópicos o la crema de capsaicina pueden aliviar en cierta medida la neuralgia postherpética que aparece con posterioridad a un episodio de herpes zóster.

Al igual que en el caso de otros virus respiratorios, resulta difícil limitar la transmisión del VVZ. Puesto que la infección por VVZ en los niños suele ser moderada e induce una inmunidad para toda la vida, a menudo se recomienda el contacto de los niños con el VVZ cuando son pequeños. Sin embargo, las personas de alto riesgo (p. ej., niños inmunodeprimidos) se deben proteger del contacto con este patógeno.

Los pacientes inmunodeprimidos susceptibles de presentar una enfermedad grave se pueden proteger de esta mediante la administración de la **VZIg.** La VZIg se prepara al mezclar plasma procedente de individuos seropositivos. La profilaxis con VZIg puede evitar la diseminación virémica capaz de producir enfermedad, aunque carece de eficacia como tratamiento para pacientes que presentan una varicela activa o un herpes zóster activo.

En Estados Unidos y otros países se ha autorizado la administración de una **vacuna viva atenuada** para el VVZ (cepa Oka), la cual se administra a la edad de 1 año dentro del mismo programa que la vacuna del sarampión, la parotiditis y la rubéola. La vacuna induce la producción de una inmunidad humoral protectora y celular. Se dispone de una versión más potente de esta vacuna para los adultos mayores de 60 años que refuerza las respuestas antivíricas para limitar el inicio del zóster. También se dispone de una vacuna de subunidades formada por la glucoproteína E del VVZ y un adyuvante, y se administra en dos dosis.

Virus de Epstein-Barr

El VEB es un parásito de los linfocitos B, y la enfermedad que provoca es un reflejo de esta asociación. El VEB se descubrió al hacer un estudio con microscopia electrónica de viriones característicos del herpes en muestras de biopsia de una neoplasia de linfocitos B, el linfoma africano de Burkitt (LAfB). Su asociación a la mononucleosis infecciosa se descubrió de manera accidental cuando se tomó una muestra de suero de un técnico de laboratorio convaleciente de una mononucleosis infecciosa y se encontró que contenía el anticuerpo que identifica las células LAfB. Este hallazgo se confirmó posteriormente con un amplio estudio serológico realizado en estudiantes de universidad.

El VEB provoca una *mononucleosis infecciosa positiva para anticuerpos heterófilos* y en los cultivos tisulares *estimula la proliferación e inmortaliza los linfocitos B.* El VEB presenta una relación etiológica con el **LAfB (linfoma endémico de Burkitt),** la **enfermedad de Hodgkin** y el **carcinoma nasofaríngeo.** El VEB también se ha asociado a linfomas de linfocitos B en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas.

Estructura y replicación

El VEB es un miembro de la subfamilia de los Gammaherpesvirinae con un espectro de huéspedes muy restringido y un **tropismo tisular** definido por la limitada expresión celular de su receptor. Este receptor también constituye el *receptor del componente C3d del sistema de complemento (también llamado CR2 o CD21).* Se expresa en linfocitos B del ser humano y de monos del Nuevo Mundo, así como en algunas células epiteliales de la bucofaringe y la nasofaringe. El VEB también se une al MHC II.

La infección por el VEB puede tener alguno de estos tres resultados:

1. Replicarse en los linfocitos B o las células epiteliales permisivas a la replicación del VEB y producir virus.
2. Originar una infección latente en los linfocitos B de memoria en presencia de linfocitos T competentes.
3. Estimular e inmortalizar los linfocitos B.

El VEB codifica más de 70 proteínas, de las cuales hay distintos grupos que se expresan en los distintos tipos de infecciones.

El VEB presente en la saliva infecta las células epiteliales y posteriormente los linfocitos B vírgenes en reposo que se hallan en las amígdalas. La proliferación de los linfocitos B es estimulada inicialmente por la unión del virus al receptor C3d, un receptor que estimula la proliferación de los linfocitos B, y posteriormente por la expresión de las proteínas de latencia y transformación. Entre estas se encuentran los **antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr (EBNA)** 1, 2, 3A, 3B y 3C; las proteínas latentes **(PL)**; las **proteínas latentes de membrana (PLM) 1 y 2,** y dos pequeñas moléculas de ARN codificadas por el virus de Epstein-Barr (EBER), EBER-1 y EBER-2. Las moléculas EBNA y PL son proteínas de unión al ADN esenciales para establecer y mantener la infección (EBNA-1), la inmortalización (EBNA-2) y otras funciones. Las PLM son proteínas de membrana con actividad similar a las oncoproteínas. El genoma se vuelve circular; la célula accede a folículos que se transforman en centros germinales en el ganglio linfático, donde las células infectadas se diferencian en células de memoria. La síntesis de proteínas del VEB se detiene y el virus establece su latencia en los linfocitos B de memoria. El EBNA-1 está presente en la división celular para conservar y mantener el genoma en las células.

La estimulación antigénica de los linfocitos B y la infección de ciertas células epiteliales permiten la transcripción y la traducción de la proteína activadora transcripcional ZEBRA (péptido codificado por la región génica Z), la cual activa los genes precoces inmediatos del virus y el ciclo lítico. Tras la síntesis de la ADN polimerasa y la replicación del ADN, se sintetizan las proteínas estructurales y otras proteínas tardías. Entre ellas figuran gp350/220 (glucoproteínas relacionadas de 350.000 y 220.000 Da), que es la proteína de adhesión vírica, y otras glucoproteínas. Estas glucoproteínas se unen a las moléculas CD21 y MHC II, receptores en los linfocitos B y células epiteliales, e inducen la fusión de la envoltura con las membranas celulares.

Las proteínas víricas producidas durante una infección productiva se definen y agrupan serológicamente como **antígeno precoz (EA), antígeno de cápside vírica (VCA)** y glucoproteínas del **antígeno de membrana (MA)** (tabla 43.3). Una proteína precoz actúa como un inhibidor celular de la apoptosis y una proteína tardía remeda la actividad de la interleucina (IL) 10 humana (BCRF-1), lo que favorece la proliferación de los linfocitos B e inhibe las respuestas inmunitarias TH1.

Tabla 43.3

Marcadores de la infección por virus de Epstein-Barr

Nombre	Abreviatura	Características	Asociación biológica	Asociación clínica
Antígenos nucleares del VEB	EBNA	Nuclear	Los EBNA son antígenos no estructurales y son los primeros en aparecer; los EBNA se observan en todas las células infectadas y transformadas	Los anti-EBNA se desarrollan tras la resolución de la infección
Antígeno precoz	EA-R	Solo citoplasmático	El EA-R aparece antes que el EA-D; su aparición es el primer signo de que la célula infectada ha iniciado el ciclo lítico	—
	EA-D	Difuso en citoplasma y núcleo	—	En la mononucleosis infecciosa se observan anti-EA-D
Antígeno de cápside vírica	VCA	Citoplasmático	El VCA es una proteína tardía; se encuentra en células productoras de virus	La IgM anti-VCA es transitoria; la IgG anti-VCA es persistente
Antígeno de membrana	MA	Superficie celular	Los MA son glucoproteínas de envoltura	Igual que el VCA
Anticuerpos heterófilos	—	Identificación del antígeno Paul-Bunnell en eritrocitos de oveja, caballo o ganado vacuno	La proliferación de los linfocitos B inducida por el VEB estimula la producción de anticuerpos heterófilos	En más del 50% de los pacientes aparecen síntomas precoces

EA, antígeno precoz; *EBNA*, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; *Ig*, inmunoglobulina; *MA*, antígeno de membrana; *VCA*, antígeno de cápside vírica; *VEB*, virus de Epstein-Barr.

Patogenia e inmunidad

El VEB se ha adaptado a los linfocitos B del ser humano, de modo que manipula y aprovecha las distintas fases del desarrollo de estos para establecer una infección que dura toda la vida del individuo. Las enfermedades causadas por el VEB son resultado de una respuesta inmunitaria hiperactiva (mononucleosis infecciosa) o bien de la ausencia de una respuesta inmunitaria eficaz (enfermedad linfoproliferativa y leucoplasia de células vellosas).

La infección productiva de los linfocitos B y algunas células epiteliales de la bucofaringe, como las de las amígdalas (fig. 43.12 y cuadro 43.8), estimula la eliminación del virus a través de la saliva para transmitirlo a otros huéspedes y establece una viremia para diseminar el virus a otros linfocitos B del tejido linfático y la sangre.

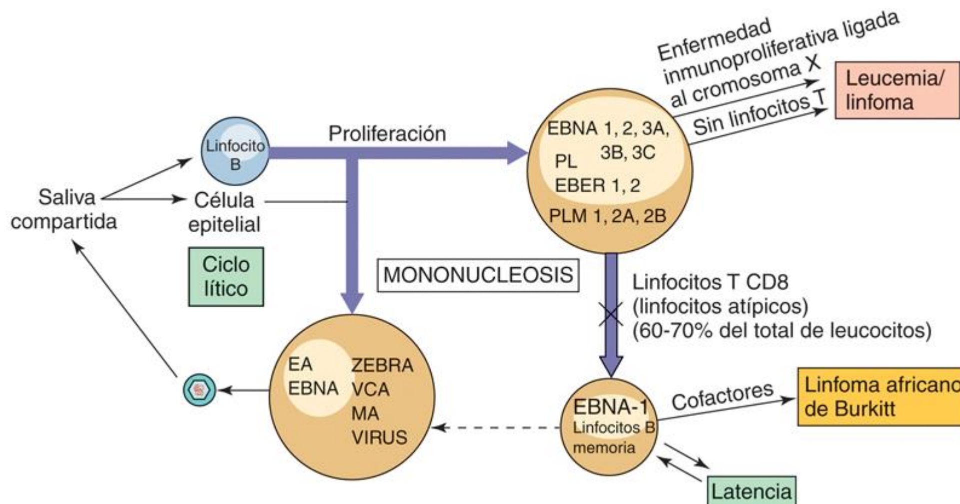


FIG. 43.12 Evolución de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). La infección puede dar lugar a una infección lítica, latente o inmortalizante que se puede distinguir en función de la producción del virus y la expresión de distintas proteínas y antígenos víricos. Los linfocitos T limitan la proliferación excesiva de las células infectadas por el VEB y mantienen la infección latente. *CD,* grupo de diferenciación; *EA,* antígeno precoz; *EBER,* ARN codificado por el virus de Epstein-Barr; *EBNA,* antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; *MA,* antígeno de membrana; *PL,* proteína latente; *PLM,* proteína latente de membrana; *VCA,* antígeno de cápside vírica; *ZEBRA,* péptido codificado por la región génica Z.

Cuadro 43.8 Mecanismos patogénicos del virus de Epstein-Barr

El virus de la saliva inicia la infección de los epitelios orales y los linfocitos B del tejido linfático.
Hay una infección productiva de las células epiteliales y los linfocitos B.
El virus estimula el crecimiento de los linfocitos B (inmortalización).
Los linfocitos T son estimulados por los linfocitos B infectados y eliminan y limitan el crecimiento de los linfocitos B. Los linfocitos T son necesarios para controlar la infección. El papel de los anticuerpos es limitado.
El VEB establece un estado de latencia en los linfocitos B de memoria y se reactiva como consecuencia de la activación de estas células.
La respuesta de los linfocitos T (linfocitosis) contribuye a los síntomas de la **mononucleosis infecciosa.**
Existe una asociación causal con el linfoma en los individuos inmunodeprimidos y niños de África que viven en las regiones donde hay malaria (linfoma africano de Burkitt) y con el carcinoma nasofaríngeo en China.
Pueden producirse linfomas de linfocitos B asociados al VEB por inmunodepresión.

VEB, virus de Epstein-Barr.

Las proteínas del VEB sustituyen los factores del huésped que normalmente activan la proliferación y el desarrollo de los linfocitos B. En ausencia de linfocitos T (como sucede en los cultivos tisulares), el VEB puede inmortalizar los linfocitos B y promover la creación de estirpes de linfocitos B inmaduros. En condiciones *in vivo* se producen la activación y la proliferación de los linfocitos B, como indica la producción de anticuerpos espurios de tipo IgM contra el antígeno de Paul-Bunnell, denominados **anticuerpos heterófilos** (v. más adelante una explicación relativa a la serología).

La proliferación de los linfocitos B es controlada por la respuesta de los linfocitos T normales a la multiplicación de los linfocitos B y a péptidos antigénicos del VEB. Los linfocitos B son células presentadoras de antígenos excelentes y presentan los antígenos del VEB en las moléculas de los MHC I y II. Los linfocitos T activados tienen el aspecto de **linfocitos atípicos** (también llamados **células de Downey**) (fig. 43.13). Durante la segunda semana de la infección aumenta su número en la sangre periférica, representando en ese momento del 10 al 80% del recuento leucocitario (por eso el nombre de «mononucleosis»).

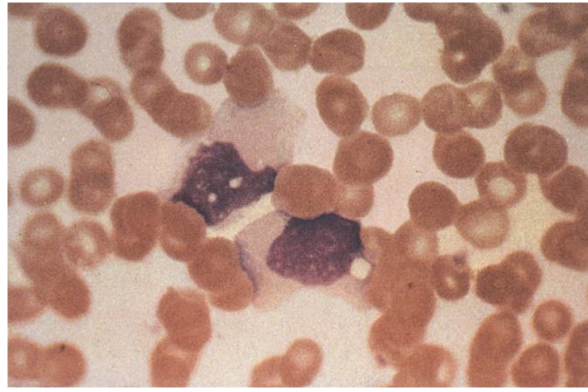


FIG. 43.13 Linfocito T atípico (célula de Downey) característico de la mononucleosis infecciosa. Las células tienen un citoplasma más basófilo y más vacuolado que los linfocitos normales, y su núcleo puede ser ovalado, reniforme o lobulado. El perímetro de la célula puede aparecer mellado por los eritrocitos vecinos.

La **mononucleosis infecciosa** aparece como consecuencia de una *«guerra civil» entre los linfocitos B infectados por el VEB y los linfocitos T protectores.* La **linfocitosis** clásica (aumento de linfocitos mononucleares), la hipertrofia de los órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo e hígado) y el malestar asociados a la mononucleosis infecciosa provienen principalmente de la activación y la proliferación de los linfocitos T. Para que la respuesta de los linfocitos T tenga lugar se requiere una gran cantidad de energía, lo que causa un cuadro de gran cansancio. El dolor de garganta de la mononucleosis infecciosa es una respuesta a la infección del epitelio y los linfocitos B de las amígdalas y la garganta por el VEB. Los niños desarrollan una respuesta inmunitaria menos intensa a la infección por el VEB y, por tanto, su enfermedad es leve.

Durante la infección productiva, en primer lugar se elaboran anticuerpos contra los componentes del virión VCA y MA, y posteriormente contra el EA. Tras la resolución de la infección (lisis de las células infectadas productivas), se fabrican anticuerpos contra los antígenos nucleares (EBNA). Los linfocitos T son esenciales para limitar la proliferación de los linfocitos B infectados por el VEB y controlar la enfermedad (fig. 43.14). El VEB contrarresta algunas de las acciones protectoras de la respuesta de los linfocitos T TH1 CD4 mediante la elaboración de un análogo de la IL-10 (BCRF-1) durante la infección productiva que inhibe las respuestas de dichos linfocitos y estimula el crecimiento de los linfocitos B.

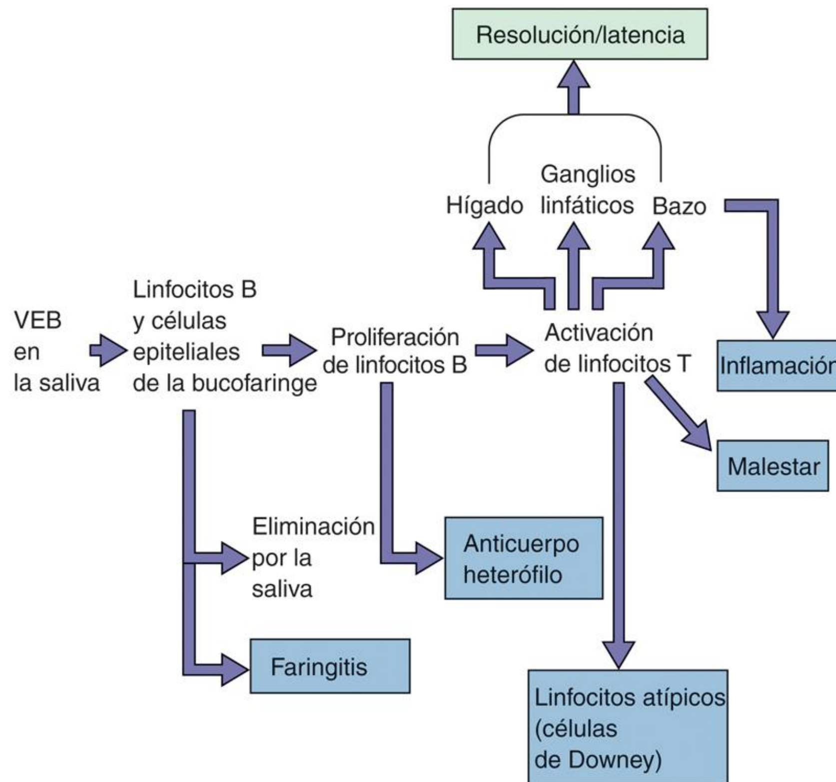


FIG. 43.14 Patogenia del virus de Epstein-Barr *(VEB).* El VEB se adquiere por contacto íntimo entre personas a través de la saliva e infecta los linfocitos B. La resolución de la infección por el VEB y muchos de los síntomas de la mononucleosis infecciosa son consecuencia de la activación de los linfocitos T como respuesta a la infección.

El virus persiste en los linfocitos B de memoria de la sangre periférica y en las amígdalas. Se puede detectar en al menos un linfocito B de memoria por mililitro de sangre durante toda la vida del individuo infectado. El VEB se puede reactivar cuando se activan los linfocitos B de memoria (especialmente en las amígdalas o la bucofaringe) y puede diseminarse en la saliva.

Epidemiología

Al menos el 70% de la población de Estados Unidos está infectada a los 30 años de edad. El VEB se transmite a través de la saliva (cuadro 43.9). Más del 90% de las personas infectadas por el VEB elimina el virus durante toda la vida a intervalos intermitentes incluso en fases totalmente asintomáticas. Los niños pueden adquirir el virus a una edad muy temprana al compartir vasos contaminados. *Generalmente, los niños suelen presentar una enfermedad subclínica.* El contacto con saliva entre adolescentes y adultos jóvenes es un fenómeno que se produce a menudo durante el beso; de ahí el sobrenombre de «enfermedad del beso» que recibe la mononucleosis por el VEB. En estos individuos, la enfermedad puede pasar inadvertida o manifestarse con distintos grados de gravedad.

Cuadro 43.9 Epidemiología del virus de Epstein-Barr

Factores de la enfermedad/víricos

El virus provoca una infección que dura toda la vida.
La enfermedad recurrente es la principal fuente de contagio.
El virus puede causar diseminación asintomática.

Transmisión

La transmisión se produce a través de la saliva, el contacto oral íntimo («enfermedad del beso») o compartiendo objetos como cepillos de dientes y vasos.

¿Quién corre riesgos?

Los niños, que pueden ser asintomáticos o presentar una sintomatología leve.
Adolescentes y adultos: riesgo de mononucleosis infecciosa.
Individuos inmunodeficientes: riesgo máximo de padecer una enfermedad neoplásica potencialmente mortal.

Geografía/estación

La mononucleosis infecciosa tiene una distribución mundial.
Existe una relación etiológica con el linfoma africano de Burkitt en el cinturón de la malaria de África.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

No existen métodos de control.

La distribución geográfica de las neoplasias asociadas al VEB indica una posible asociación a otros cofactores. La malaria se ha sugerido como cofactor de la progresión de la infección crónica o latente por VEB hasta LAfB. La restricción del carcinoma nasofaríngeo a los individuos que residen en determinadas regiones de China apunta una posible predisposición genética al cáncer o la presencia de cofactores en los alimentos o el entorno. Algunos mecanismos más sutiles podrían facilitar la acción del VEB en el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin y otros cánceres en un 30-50% de los pacientes.

Los receptores de trasplantes, los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y los individuos con inmunodeficiencias genéticas tienen un alto riesgo de padecer trastornos linfoproliferativos provocados por el VEB. Estos trastornos pueden manifestarse con linfomas policlonales y monoclonales de linfocitos B. Estos sujetos también presentan un alto riesgo de contraer una infección productiva por el VEB en forma de **leucoplasia vellosa oral.**

Enfermedades clínicas

Mononucleosis infecciosa con producción de anticuerpos heterófilos

La tríada de síntomas clásicos de la mononucleosis infecciosa se compone de **linfadenopatía** (aumento de tamaño de los ganglios), **esplenomegalia** (aumento de tamaño del bazo) y **faringitis exudativa** acompañada de fiebre elevada, malestar y, a menudo, hepatoesplenomegalia (aumento de tamaño del hígado y el bazo) (caso clínico 43.2). Puede producirse un exantema, especialmente tras el tratamiento con ampicilina (por una posible faringitis estreptocócica). La principal sintomatología en individuos aquejados de mononucleosis infecciosa es la fatiga (fig. 43.15). La enfermedad rara vez es mortal en los sujetos sanos, pero puede provocar complicaciones graves como consecuencia de trastornos neurológicos, obstrucción laríngea o rotura del bazo. Entre las complicaciones neurológicas se encuentran la meningoencefalitis y el síndrome de Guillain-Barré. Al igual que las infecciones causadas por otros herpesvirus, la infección por el VEB en el niño es mucho más leve que la infección en un adolescente o adulto. De hecho, la infección en los niños suele ser subclínica.

Caso clínico 43.2 Virus de Epstein-Barr en individuos inmunodeprimidos

Purtilo y cols. (*Ann Intern Med* 101:180-186, 1984) publicaron el caso de un chico con enfermedad de Duncan que consultó por concentraciones bajas de IgA, antecedentes de muguet y episodios repetidos de otitis media. Este miembro de la familia Duncan tenía una inmunodeficiencia variable combinada progresiva recesiva ligada a X secundaria a una mutación de la proteína SH2D1A, que impide una comunicación adecuada entre los linfocitos B y T. Tras la exposición al VEB a los 11 años de edad, el niño no desarrolló anticuerpos contra el virus, pero aumentaron las concentraciones séricas de IgM genéricas y en la sangre periférica fue fácil obtener líneas de linfocitos B inmortalizados positivos con EBNA. Este establecimiento de líneas de linfocitos B indica un control aberrante por los linfocitos T de la proliferación de los linfocitos B inducida por el virus. A los 18 años recibió tratamiento con concentrados de eritrocitos por una aplasia de serie roja; a las 9 semanas desarrolló una mononucleosis infecciosa con fiebre, adenomegalias generalizadas, dolor hepático y aumento de tamaño del bazo, linfocitosis con predominio de linfocitos atípicos y una prueba monospot positiva. Seis meses después, el paciente tenía agammaglobulinemia sin linfocitos B detectables y presentó neumonías por *Haemophilus influenzae* y *Mycobacterium tuberculosis*. Pasados 5 meses más se detectaron de nuevo linfocitos B. La aparición de la mononucleosis infecciosa a los 18 años pudo ser consecuencia de una nueva infección o de la reactivación de la infección previa. Este caso ilustra la naturaleza poco frecuente de las infecciones por el VEB y otros virus cuando existen alteraciones de la respuesta inmunitaria.

EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; *VEB*, virus de Epstein-Barr.

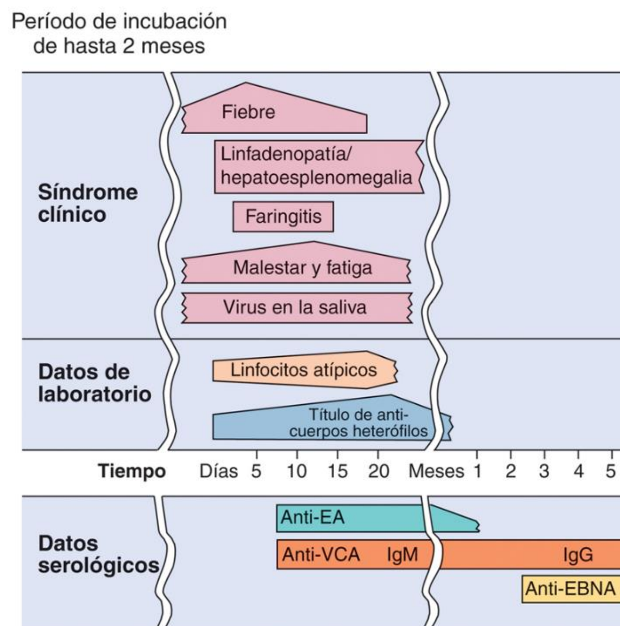


FIG. 43.15 Evolución clínica de la mononucleosis infecciosa y resultados de laboratorio de los pacientes con una infección. La infección por el virus de Epstein-Barr puede ser asintomática o bien producir síntomas de mononucleosis. El período de incubación puede durar hasta 2 meses. *EA*, antígeno precoz; *EBNA*, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; *Ig*, inmunoglobulina; *VCA*, antígeno de la cápside vírica.

La infección por CMV, el VHH-6, *Toxoplasma gondii* o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede causar síndromes semejantes a la mononucleosis. Durante estos síndromes no se generan anticuerpos heterófilos. El síndrome de mononucleosis debido al VEB se debe a la proliferación de linfocitos T en respuesta a la infección de una célula presentadora de antígenos, un linfocito B, un macrófago o una célula dendrítica, que estimula los linfocitos T CD4 y CD8 con péptidos antigénicos en MHC II y MHC I.

Cuadro crónico

El VEB puede causar una enfermedad recurrente cíclica en algunos individuos. Estos pacientes sufren un cansancio crónico y también pueden presentar febrícula, cefaleas e inflamación faríngea. Este trastorno es distinto del síndrome de fatiga crónica, cuya etiología es desconocida.

Enfermedades linfoproliferativas inducidas por el virus de Epstein-Barr

Durante la infección por el VEB, los individuos que carecen de la inmunidad de los linfocitos T pueden padecer una enfermedad linfoproliferativa leucemoide policlonal de linfocitos B potencialmente mortal y un linfoma en lugar de mononucleosis infecciosa. Los hombres con deficiencias congénitas de la función de los linfocitos T pueden presentar una enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X de carácter potencialmente mortal. Una de estas deficiencias genéticas ligadas al cromosoma X en un gen de los linfocitos T (proteína asociada a molécula de señalización de la activación de linfocitos) impide que los linfocitos T controlen la proliferación de los linfocitos B durante una respuesta inmunitaria normal a un antígeno o debida al VEB. Los receptores de trasplantes sometidos a un tratamiento inmunodepresor presentan un riesgo elevado de padecer una enfermedad

linfoproliferativa postrasplante en lugar de mononucleosis infecciosa tras el contacto con el virus o la reactivación de un virus latente. La enfermedad se disipa cuando se reduce la inmunodepresión. En los pacientes con sida se observan enfermedades similares.

El VEB se asoció primero con el **LAfB (linfoma endémico)** y posteriormente con el linfoma de Burkitt en otras regiones del mundo, el linfoma de Hodgkin y otras enfermedades linfoproliferativas. El LAfB es un linfoma de linfocitos B monoclonales poco diferenciados que afecta a la mandíbula y la cara, y es endémico en los niños que habitan en las regiones de África con malaria. La infección por el VEB facilita la supervivencia de las células que sufren translocaciones cromosómicas que yuxtaponen el oncogén *c-MYC* a un promotor muy activo, como un promotor genético de las inmunoglobulinas [t(8;14), t(8;22), t(8;2)], lo que permite la proliferación tumoral. Ocasionalmente pueden observarse viriones en las imágenes de microscopia electrónica de material infectado. Las células tumorales también son relativamente invisibles al control inmunitario. La malaria puede favorecer el desarrollo de LAfB al estimular la proliferación de linfocitos B de memoria que alberguen el VEB.

El VEB también se asocia con el **carcinoma nasofaríngeo,** que es endémico en la población adulta de Asia. Las células tumorales contienen ADN del VEB, pero a diferencia del linfoma de Burkitt, en el cual las células tumorales proceden de los linfocitos, las células tumorales del carcinoma nasofaríngeo son de origen epitelial.

Leucoplasia vellosa oral

La leucoplasia vellosa oral es una manifestación poco habitual de una infección productiva de las células epiteliales por el VEB y se caracteriza por la formación de lesiones en la lengua y la cavidad bucal. Se trata de una manifestación oportunista que aparece en pacientes con sida.

Diagnóstico de laboratorio

La mononucleosis infecciosa inducida por el VEB se diagnostica en función de los **síntomas** (cuadro 43.10), el hallazgo de linfocitos atípicos y la presencia de **linfocitosis** (células mononucleares que constituyen del 60 al 70% del recuento leucocitario con un 30% de linfocitos atípicos), **anticuerpos heterófilos,** anticuerpos contra los antígenos víricos y ADN viral. El aislamiento del virus no es práctico. El análisis con sondas de ADN y por PCR del genoma vírico y de la cantidad de virus (carga viral) y la identificación por inmunofluorescencia de los antígenos víricos se utilizan para detectar y seguir la evolución de la infección.

Cuadro 43.10 Diagnóstico del virus de Epstein-Barr

1. Síntomas:
   a. Cefalea leve, fatiga, fiebre
   b. Tríada: linfoadenopatía, esplenomegalia, faringitis exudativa
   c. Otros: hepatitis, exantema inducido por ampicilina
2. Hemograma completo:
   a. Hiperplasia
   b. Linfocitos atípicos (células de Downey, linfocitos T)
3. Anticuerpos heterófilos (temporal)
4. Anticuerpo específico para el antígeno del VEB
5. Detección del genoma mediante PCR

PCR, reacción en cadena de la polimerasa; *VEB,* virus de Epstein-Barr.

Los **linfocitos atípicos** probablemente constituyen la primera indicación detectable de una infección por el VEB. Estas células aparecen al comienzo de los síntomas y desaparecen al remitir la enfermedad.

Los **anticuerpos heterófilos** son consecuencia de una activación inespecífica similar a la mitógena de los linfocitos B por parte del VEB y a la producción de un amplio repertorio de anticuerpos. Entre estos anticuerpos cabe citar un anticuerpo heterófilo IgM que reconoce el antígeno Paul-Bunnell en los eritrocitos de oveja, caballo y vaca, pero no en las células de riñón de cobaya. La respuesta de los anticuerpos heterófilos suele detectarse hacia el final de la primera semana del cuadro y se mantiene a lo largo de varios meses. Es un excelente indicativo de una infección por el VEB en el adulto, pero su fiabilidad es menor en los niños y en los recién nacidos. Las pruebas con células de caballo (monospot) y de ELISA son rápidas y se utilizan con frecuencia para la detección de anticuerpos heterófilos.

Los análisis serológicos de anticuerpos contra antígenos víricos suponen un método más fiable que los anticuerpos heterófilos para confirmar el diagnóstico de la mononucleosis causada por el VEB (tabla 43.4; v. fig. 43.15). Cualquiera de los siguientes hallazgos indica una infección por el VEB: 1) anticuerpo IgM del VCA; 2) presencia de anticuerpo VCA y ausencia de anticuerpo EBNA, o 3) incremento de los anticuerpos contra el VCA y el AP. El hallazgo de anticuerpos contra VCA y EBNA en el suero indica que la persona ha padecido una infección anterior. La elaboración de anticuerpos contra EBNA requiere la lisis de la célula infectada y habitualmente es un indicio del control por los linfocitos T de la enfermedad activa, y su presencia indica resolución de la enfermedad.

Tabla 43.4

Perfil serológico de las infecciones por el virus de Epstein-Barr

	Mononucleosis	Anticuerpos heterófilos	ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DEL VEB				Comentario
			IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	EA	EBNA	
Vulnerable	–	–	–	–	–	–	Anticuerpos heterófilos presentes en las fases tempranas de la enfermedad, anti-VCA y anti-MA presentes durante la enfermedad, anti-EBNA presente únicamente durante la convalecencia
Infección primaria aguda	+	+	+	+	±	–	
Infección primaria crónica	–	–	–	+	+	–	
Infección antigua	–	–	–	+	–	+	
Infección reactivada	–	–	–	+	+	+	
Linfoma de Burkitt	–	–	–	+	+	+	
Carcinoma nasofaríngeo	–	–	–	+	+	+	

EA, antígeno precoz; *EBNA*, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; *IgG*, inmunoglobulina G; *IgM*, inmunoglobulina M; *MA*, antígeno de membrana; *VCA*, antígeno de cápside vírica.

Modificada de Balows, A., Hausler, W.J., Lennette, E.H. (eds.), 1988. *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practices.* Springer-Verlag, New York, NY.

Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento ni vacuna eficaz para la enfermedad provocada por el VEB. Después de ser activado por la proteína cinasa vírica, el aciclovir reducirá la eliminación del virus pero no la enfermedad. La naturaleza ubicua del virus y su potencial de diseminación asintomática dificultan enormemente el control de la infección. Sin embargo, la infección genera una inmunidad que se mantiene a lo largo de toda la vida. Por ello, la mejor forma de prevenir la mononucleosis infecciosa es el contacto con el virus durante los primeros años de vida, ya que la enfermedad es más benigna en los niños.

Citomegalovirus

El CMV es un patógeno humano habitual que infecta aproximadamente al 1% de los recién nacidos, y al menos al 50-80% de los adultos a la edad de 40 años. Se trata de la causa vírica más frecuente de **anomalías congénitas,** de manera que 1 de cada 150 niños nace infectado con el virus, y 1 de cada 750 nace con discapacidades permanentes provocadas por la infección congénita por el CMV o las presentará posteriormente. A pesar de que habitualmente origina una enfermedad leve o asintomática en los niños y los adultos, el CMV reviste una especial relevancia como **patógeno oportunista en los pacientes inmunodeprimidos.**

Estructura y replicación

El CMV pertenece a la subfamilia Betaherpesvirinae. Posee el mayor genoma de los VHH. Para su replicación solo es necesaria la cuarta parte de sus genes, y la mayor parte de los demás genes regula las interacciones con el huésped e interfiere con la respuesta inmunitaria. A diferencia de la definición tradicional de virus, que afirma que una partícula de virión contiene ADN o ARN, el CMV transporta ARNm en su partícula vírica, el cual se introduce en la célula para facilitar la infección. El CMV humano se replica solamente en células humanas. Los fibroblastos, las células epiteliales, los granulocitos, los macrófagos y otras células toleran la replicación del CMV. La replicación del virus es mucho más lenta que la del VHS y los ECP pueden no observarse hasta pasados 7-14 días. Este hecho puede facilitar el establecimiento de una infección latente en las células mieloides pluripotenciales, los monocitos, los linfocitos, las células del estroma de la médula ósea u otras células.

Patogenia e inmunidad

El CMV es un parásito de enorme eficacia que establece con facilidad infecciones persistentes y latentes en lugar de una infección lítica amplia (cuadro 43.11). El CMV suele asociarse a células y se disemina por el organismo en el interior de las células infectadas, en especial de los linfocitos y los leucocitos. El virus pasa a un estado latente en las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea y en los monocitos. El virus se reactiva como consecuencia de un estado de inmunodepresión (p. ej., corticoides, infección por el VIH) y, posiblemente, por estimulación alogénica (p. ej., respuesta del huésped a células transfundidas o trasplantadas), y se replica en los epitelios ductales para ser liberado por la saliva, la orina, la leche materna, el semen y otros líquidos corporales. **El CMV se libera de forma esporádica durante toda la vida.**

Cuadro 43.11 Mecanismos patogénicos del citomegalovirus

Se adquiere a través de contacto directo con la sangre, tejidos y la mayoría de las secreciones corporales.
Provoca una infección productiva de macrófagos, células epiteliales y de otro tipo.
Establece latencia en células progenitoras hematopoyéticas y monocitos.
La inmunidad mediada por células es necesaria para la curación y el mantenimiento de la latencia, a la vez que contribuye a los síntomas.
El papel de los anticuerpos es limitado.
La supresión de la inmunidad mediada por células permite la recurrencia y un cuadro grave.
El CMV generalmente provoca una infección subclínica.

CMV, citomegalovirus.

La inmunidad celular es esencial para eliminar y controlar el crecimiento excesivo de la infección por CMV. No obstante, el CMV es experto en escapar de la respuesta inmunitaria y dispone de varios mecanismos para eludir las respuestas innatas e inmunitarias. El virus impide la presentación de antígenos tanto a los linfocitos T citotóxicos CD8 como a los linfocitos T CD4 al inhibir la expresión de las moléculas del MHC I en la superficie celular e interferir en la expresión inducida por citocinas de las moléculas del MHC II en las células presentadoras de antígenos (entre las que se encuentran las células infectadas). Una proteína vírica impide, asimismo, el ataque de las células infectadas por CMV por parte de los linfocitos T citotóxicos naturales. Al igual que el VEB, el CMV codifica un análogo de la IL-10 que inhibiría las respuestas inmunitarias protectoras de tipo TH1.

El CMV es un virus frecuente en muchos niños y adultos y puede reactivarse a lo largo de la vida y causar inflamación y respuestas inmunitarias transitorias, que afectan a la salud del individuo. El CMV se ha implicado como cofactor del meduloblastoma, la leucemia y otras enfermedades (caso clínico 43.3).

Caso clínico 43.3 Papel del citomegalovirus en el meduloblastoma

El CMV se encuentra presente en un porcentaje elevado de los meduloblastomas, el tumor cerebral maligno más frecuente en la infancia. En un estudio de estos tumores llevado a cabo por Baryawno y cols. (*J Clin Invest* 121:4043-4055, 2011) se observó que el CMV inducía inflamación y estimulaba la producción de interleucina 6, factor de crecimiento endotelial vascular y prostaglandina E_2, que favorecían la proliferación de células del meduloblastoma. El tratamiento con ganciclovir y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo detuvo el crecimiento de dichas células.

CMV, citomegalovirus.

Epidemiología y enfermedades clínicas

En casi todos los casos, el CMV se replica y disemina sin originar sintomatología alguna (tabla 43.5). La activación y la replicación de este virus en el riñón y las glándulas secretoras promueve su diseminación a través de la orina y las secreciones corporales. El CMV se puede aislar de la orina, la sangre, los lavados faríngeos, la saliva, las lágrimas, la leche materna, el semen, las heces, el líquido amniótico, las secreciones vaginales y cervicales, y los tejidos obtenidos para trasplantes (cuadro 43.12 y tabla 43.6). El virus se transmite a otros sujetos a través de transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos. Las vías congénita, oral y sexual, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de tejidos constituyen las principales formas de transmisión del CMV. La enfermedad asociada al CMV representa un trastorno oportunista que rara vez origina síntomas en el huésped inmunocompetente, pero que puede dar lugar a una enfermedad grave en sujetos inmunodeficientes o inmunodeprimidos, como un paciente con sida o un recién nacido (fig. 43.16).

Tabla 43.5

Fuentes de infección del citomegalovirus

Grupo de edad	Origen
Recién nacido	Transmisión transplacentaria, infección intrauterina, secreciones cervicales
Lactante o niño	Secreciones corporales: leche materna, saliva, lágrimas, orina
Adulto	Transmisión sexual (semen), transfusiones de sangre, trasplante de órgano

Cuadro 43.12 Epidemiología de la infección por citomegalovirus

Factores de la enfermedad/víricos

El virus provoca una infección para toda la vida.
La enfermedad recurrente es fuente de contagio.
El virus causa diseminación asintomática.

Transmisión

La transmisión se produce por sangre, trasplantes de órganos y todas las secreciones (orina, saliva, semen, secreciones cervicales, leche materna y lágrimas).
El virus se transmite por vía oral y sexual, en transfusiones de sangre, trasplantes de tejido, dentro del útero, en el momento de nacer y por lactancia.

¿Quién corre riesgos?

Neonatos.
Los recién nacidos de madres que presentan seroconversión a término: riesgo elevado de defectos congénitos.
Personas sexualmente activas.
Receptores de sangre y órganos.
Pacientes quemados.
Personas inmunodeprimidas: enfermedad sintomática y recurrente.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

Existen fármacos antivirales disponibles para pacientes con cuadros graves.
La detección selectiva de citomegalovirus en los potenciales donantes de sangre y órganos reduce su transmisión.

Tabla 43.6

Síndromes asociados a citomegalovirus

Tejido	Niños/adultos	Pacientes inmunodeprimidos
Presentación predominante	Asintomático	Enfermedad diseminada, cuadro grave
Ojos	—	Retinitis
Pulmones	—	Neumonía, neumonitis
Tubo digestivo	—	Esofagitis, colitis
Sistema nervioso	Polineuritis, mielitis	Meningitis y encefalitis, mielitis
Sistema linfoide	Síndrome de mononucleosis, síndrome postransfusional	Leucopenia, linfocitosis
Órganos principales	Miocarditis[a], hepatitis[a]	Hepatitis
Recién nacidos	Sordera, calcificación intracerebral, microcefalia, retraso mental	—

[a] Complicación de la mononucleosis o del síndrome postransfusional.

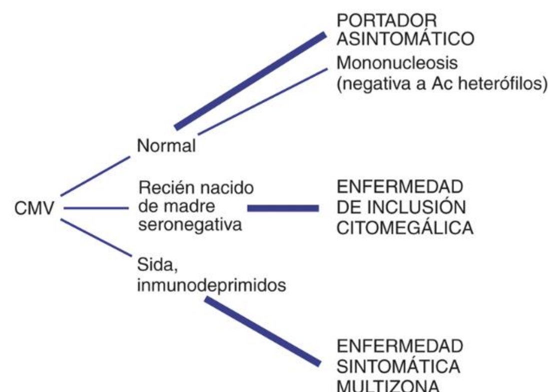


FIG. 43.16 Resultados de la infección por citomegalovirus *(CMV)*. El resultado de la infección por CMV depende, fundamentalmente, del estado inmunitario del paciente. *Ac,* anticuerpo; *sida,* síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Infección congénita

El CMV es la causa vírica más prevalente de enfermedades congénitas. Aproximadamente, el 15% de los mortinatos presenta infección por CMV. Casi el 1% de todos los recién nacidos en Estados Unidos está infectado por CMV antes de nacer y un gran porcentaje de los lactantes se infecta durante los primeros meses de vida. De estos, el 80% puede eliminar virus por períodos de tiempo prolongados, y hasta el 25% de ellos tendrá trastornos de la audición, la visión y el cociente intelectual que se desarrollarán a lo largo del tiempo. El CMV es la causa infecciosa más frecuente de hipoacusia congénita en Estados Unidos, y la pérdida de visión y la discapacidad intelectual son también consecuencias frecuentes de la infección congénita por el CMV. Alrededor de 1 de cada 10.000 recién nacidos vivos nace con **enfermedad de inclusión citomegálica.** Entre los signos de la enfermedad se encuentran los siguientes: talla pequeña, trombocitopenia, microcefalia, calcificación intracerebral, ictericia, hepatoesplenomegalia y exantema. El riesgo de anomalías congénitas graves es extremadamente elevado en los niños nacidos de madres que padecieron infecciones primarias por CMV durante el embarazo.

Los fetos se infectan con el virus a través de la sangre de la madre (infección primaria) o por un virus que ascendió a través del cuello uterino (tras una recidiva). La infección congénita por CMV se documenta mejor mediante el aislamiento del virus de la orina del lactante durante la primera semana de vida.

Infección perinatal

En Estados Unidos, cerca del 60% de las mujeres embarazadas sufre infección por CMV al final de la gestación y tiene la probabilidad de padecer una reactivación del virus durante el embarazo. Aproximadamente, la mitad de los recién nacidos de una madre infectada adquieren la infección por CMV y se transforman en difusores del virus a las 3 o 4 semanas de edad. Los recién nacidos también adquieren el CMV a partir de la leche materna o el calostro. La infección perinatal no provoca ninguna entidad clínica en los niños sanos nacidos a término. En los recién nacidos prematuros puede darse una infección clínica significativa, con neumonía y hepatitis, cuando se exponen al CMV mediante transfusiones de sangre.

Infección en niños y adultos

Alrededor del 40% de los adolescentes está infectado por CMV, pero esta cifra aumenta hasta el 50-85% de los adultos estadounidenses a los 40 años de edad. El CMV es más prevalente en la población de zonas desfavorecidas desde el punto de vista socioeconómico que subsisten en condiciones de hacinamiento, así como en los habitantes de los países en vías de desarrollo. El CMV es una **enfermedad de transmisión sexual,** y el 90-100% de los pacientes que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual están infectados. El título de CMV en el semen es el más elevado de todas las secreciones corporales.

A pesar de que la mayoría de infecciones por CMV adquiridas durante la edad adulta joven son asintomáticas, los pacientes pueden presentar un **síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos.** Los síntomas de la enfermedad por CMV son similares a los de la infección por el VEB, pero con una faringitis y linfadenopatía de menor gravedad (v. fig. 43.16). A pesar de que la infección por CMV estimula una proliferación excesiva de linfocitos T (linfocitosis atípica) semejante a la que se observa en la infección por el VEB, no existen anticuerpos heterófilos. Como el CMV no infecta el linfocito B ni lo estimula ni lo activa, no existen anticuerpos heterófilos. Se debe sospechar una infección por CMV en cualquier paciente que presente mononucleosis con heterófilos negativos o en los que haya signos de hepatitis, pero con resultados negativos en los ensayos para los virus de las hepatitis A, B y C.

Transmisión mediante transfusión y trasplante

La transmisión del CMV a través de la sangre casi siempre provoca una infección asintomática; si existen síntomas, es típico que se asemejen a los de la mononucleosis. Habitualmente, entre 3 y 5 semanas después de la transfusión aparece fiebre, esplenomegalia y linfocitosis atípica. También pueden darse neumonía y hepatitis moderada. El CMV también se puede transmitir por trasplante de órganos (p. ej., riñones, médula ósea), y con frecuencia se reactivará la infección por CMV en los receptores de trasplantes durante los períodos de inmunodepresión intensa.

Infección en un huésped inmunodeprimido

El CMV es un germen infeccioso oportunista destacado. En los pacientes inmunodeprimidos provoca una enfermedad sintomática primaria o recurrente (v. tabla 43.6).

La afectación pulmonar producida por el CMV **(neumonía y neumonitis)** es un resultado habitual en los pacientes inmunodeprimidos, que puede llegar a ser mortal en ausencia de tratamiento. El CMV a menudo provoca **retinitis, colitis o esofagitis** en los pacientes con una inmunodepresión grave (p. ej., en los pacientes con sida). La neumonía intersticial y la encefalitis también pueden deberse a la infección por el CMV, pero pueden ser difíciles de distinguir de las infecciones causadas por otros microorganismos oportunistas. La esofagitis por CMV puede parecerse a la esofagitis por *Candida*. Un pequeño porcentaje de los pacientes inmunodeprimidos puede padecer una infección gastrointestinal por CMV. Los pacientes con colitis por CMV suelen presentar diarrea, adelgazamiento, anorexia y fiebre. El tratamiento eficaz anti-VIH ha disminuido la incidencia de estas enfermedades.

El CMV también es responsable del **fracaso de un gran número de trasplantes de riñón.** El injerto puede sucumbir a la replicación del virus o a la respuesta inmunitaria citolítica contra los antígenos víricos. El CMV también puede infectar al huésped inmunodeprimido.

Diagnóstico de laboratorio

Histología

La característica histológica distintiva de la infección por CMV es la **célula citomegálica,** la cual es una **célula aumentada de tamaño** (25 a 35 µm de diámetro) que contiene **un cuerpo de inclusión intranuclear basófilo central denso, en «ojo de búho»** (fig. 43.17 y tabla 43.7). Estas células infectadas se pueden encontrar en cualquier tejido del cuerpo y en la orina, y se cree que su origen es epitelial. Las inclusiones se observan con facilidad por medio de la tinción de Papanicolaou o de hematoxilina-eosina.

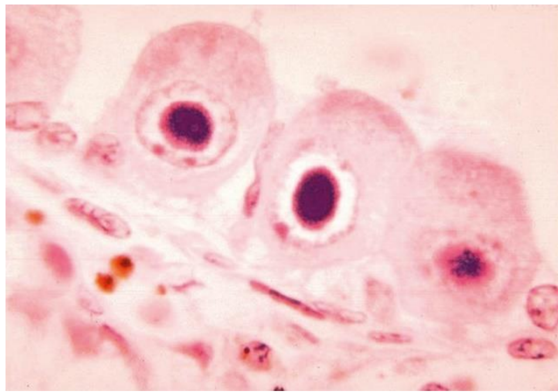


FIG. 43.17 Célula infectada por un citomegalovirus en la que se aprecia la presencia de un cuerpo de inclusión nuclear basófilo.

Tabla 43.7

Pruebas de laboratorio para diagnosticar una infección por citomegalovirus

Prueba	Resultado
Citología e histología[a]	Cuerpo de inclusión nuclear basófilo en «ojo de búho»
	Detección del antígeno
	Hibridación *in situ* de la sonda de ADN
	PCR[b]
Cultivo celular	Efecto citológico en fibroblastos diploides humanos (lento)
	Detección por inmunofluorescencia de antígenos precoces (más rápido)
	PCR (el más rápido)
Serología	Solo infección primaria

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

[a] Las muestras tomadas para el análisis pueden ser de orina, saliva, sangre, lavado broncoalveolar y biopsia tisular.

[b] Método preferido.

Detección antigénica y genómica

Se puede obtener un diagnóstico rápido y sensible mediante la detección de antígeno vírico por inmunofluorescencia o ELISA o del genoma vírico por PCR u otras técnicas relacionadas en células procedentes de una biopsia o bien de muestras de sangre, lavado broncoalveolar u orina (v. cap. 5). La distinción entre infección activa y latente por el CMV requiere la detección del ARNm o de grandes cantidades de ADN del CMV en la sangre.

Cultivo

El CMV solamente crece en cultivos celulares de fibroblastos diploides y, por lo general, se debe mantener por lo menos durante 4 o 6 semanas, debido a que los ECP característicos se desarrollan con lentitud en las muestras con títulos muy bajos de virus. El aislamiento del virus es especialmente fiable en los pacientes inmunodeprimidos, cuyas secreciones suelen presentar títulos elevados del virus. Por ejemplo, los títulos de virus viable pueden ser mayores de 10^6 en el semen de pacientes con sida.

Se pueden conseguir resultados más rápidos mediante la centrifugación de una muestra del paciente en células cultivadas en un cubreobjetos en el interior de un vial con cubierta. Las muestras se examinan al cabo de 1 o 2 días de incubación mediante inmunofluorescencia indirecta respecto a la presencia de uno o más antígenos precoces inmediatos víricos.

Serología

Normalmente, la seroconversión es un detector excelente de una infección primaria por CMV. Los títulos de anticuerpo IgM específico del CMV pueden ser muy elevados en los pacientes con sida. Sin embargo, también pueden aparecer anticuerpos IgM específicos del CMV durante su reactivación; por lo tanto, no es un indicador fiable de una infección primaria.

Tratamiento, prevención y control

La Food and Drug Administration estadounidense ha autorizado la administración de los fármacos **ganciclovir** (dihidroxipropoximetil guanina), **valganciclovir** (éster valilo de ganciclovir), **cidofovir** y **foscarnet** (ácido fosfonofórmico) para el tratamiento de enfermedades específicas asociadas a la infección por el CMV en pacientes inmunodeprimidos (v. cuadro 43.5). El ganciclovir es semejante desde el punto de vista estructural al ACV; es fosforilado y activado por una proteína cinasa codificada por el CMV, inhibe la ADN polimerasa vírica y provoca la finalización de la síntesis de la cadena del ADN (v. cap. 40). El ganciclovir es más tóxico que el ACV. El ganciclovir se puede utilizar para tratar infecciones graves por CMV en pacientes inmunodeprimidos. El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir de administración oral que se convierte en ganciclovir en el hígado y dispone de una biodisponibilidad superior a la de este último. El cidofovir es un análogo fosforilado del nucleósido citidina cuya activación no requiere ninguna enzima vírica. El foscarnet es una molécula sencilla que inhibe la ADN polimerasa al imitar la fracción pirofosfato de los trifosfatos de nucleótidos.

El CMV se transmite esencialmente por vía sexual, trasplante de tejidos y transfusiones de sangre, por lo que su transmisión por estas vías es evitable. El semen es el principal vector de la diseminación sexual del CMV a los contactos homosexuales y heterosexuales. El uso de preservativos o la abstinencia limitarían la diseminación del virus. La transmisión del virus también se puede reducir controlando que los donantes potenciales de sangre y de órganos sean seronegativos para el CMV. El control es especialmente importante en las donaciones de sangre destinadas a transfusiones para lactantes. A pesar de que no se puede evitar de forma eficaz la transmisión congénita y perinatal del CMV, una madre seropositiva tiene menos probabilidades de tener un hijo con una infección por CMV sintomática. No existe ninguna vacuna para el CMV.

Virus del herpes humanos 6 y 7

Las dos variantes del VHH-6, VHH-6A y VHH-6B, y el VHH-7 pertenecen al género *Roseolovirus* de la subfamilia Betaherpesvirinae. El VHH-6 se aisló por primera vez de la sangre de pacientes con sida y se cultivó en cultivos de linfocitos T. Se identificó como un herpesvirus debido a su morfología característica en el interior de las células infectadas. Al igual que el CMV, el VHH-6 es linfótropo y ubicuo. Por lo menos el 45% de la población es seropositiva al VHH-6B y al VHH-7 a la edad de 2 años, y casi el 100% en la vida adulta. El VHH-6 y el VHH-7 causan una enfermedad común de la infancia, el **exantema súbito,** conocido vulgarmente como **roséola.** El VHH-7 se aisló de forma similar a partir de linfocitos T procedentes de un paciente con sida que también estaba infectado por el VHH-6.

Patogenia e inmunidad

La infección por el VHH-6 se produce en una etapa muy temprana de la vida. El virus se replica en la glándula salival, se elimina y se transmite por la saliva.

El VHH-6 infecta principalmente linfocitos, especialmente linfocitos T CD4. El VHH-6 establece una infección latente en las células progenitoras hematopoyéticas y los linfocitos T, pero se puede replicar durante la activación de las células. Las células en las cuales el virus se está replicando son grandes y refringentes, y ocasionalmente poseen cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos. Como sucede en el proceso de replicación del CMV, la replicación del VHH-6 está controlada por la inmunidad celular. Al igual que el CMV, el virus tiene muchas probabilidades de activarse en pacientes con sida u otros trastornos linfoproliferativos e inmunodepresores y produce enfermedad oportunista.

Enfermedades clínicas

El exantema súbito o roséola se debe a la infección por el VHH-6B o el VHH-7, y es uno de los cinco exantemas infantiles clásicos mencionados anteriormente (cuadro 43.13 y fig. 43.18). Se caracteriza por la rápida aparición de fiebre elevada, que dura varios días y que va seguida por un exantema en la cara y el tronco que posteriormente se extiende y que se mantiene solamente entre 24 y 48 horas. La presencia de linfocitos T infectados o la activación de una hipersensibilidad retardada de los linfocitos T en la piel podría ser la causa del exantema. La enfermedad se controla de manera eficaz y se elimina mediante la inmunidad celular, pero el virus establece una infección latente de los linfocitos T que dura toda la vida. Aunque suele tener un comportamiento benigno, el VHH-6 es la causa más frecuente de convulsiones febriles durante la infancia (6-24 meses de edad).

Cuadro 43.13 Resúmenes clínicos

Virus del herpes simple

Herpes bucal primario: un niño de 5 años presenta un exantema ulcerativo con vesículas alrededor de la boca. También se observan vesículas y úlceras en el interior de la cavidad bucal. Los resultados de un frotis de Tzanck ponen de manifiesto la presencia de células gigantes multinucleadas (sincitios) y de cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A. Las lesiones desaparecen después de 18 días.
VHS bucal recurrente: un estudiante de medicina de 22 años en período de exámenes siente una punzada en el borde bermellón del labio y 24 horas más tarde presenta una única lesión vesicular en dicha localización.
Infección genital recurrente por VHS: una mujer de 32 años sexualmente activa presenta un episodio recurrente de lesiones vaginales con dolor, prurito, disuria y síntomas sistémicos 48 horas después de haber estado expuesta a luz ultravioleta B mientras esquiaba. Las lesiones desaparecen en el plazo de 8 días. Los resultados de un frotis de Papanicolaou revelan la presencia de células gigantes multinucleadas (sincitios) y de cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A.
Encefalitis por VHS: un paciente presenta síntomas neurológicos focales y convulsiones. Los resultados de una resonancia magnética muestran la destrucción de un lóbulo temporal. Se detecta la presencia de eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo, y la reacción en cadena de la polimerasa arroja resultados positivos para ADN de origen vírico.

Virus de la varicela-zóster

Varicela: un niño de 5 años presenta fiebre y un exantema maculopapuloso en el abdomen 14 días después de pasar un rato con su primo, el cual también desarrolló un exantema semejante. A lo largo de los 3-5 días siguientes aparecieron erupciones sucesivas de lesiones y el exantema se diseminó en sentido periférico.
Zóster: una mujer de 65 años presenta un cinturón de vesículas a lo largo del dermatoma torácico y refiere dolor intenso localizado en dicha región.

Virus de Epstein-Barr

Mononucleosis infecciosa: un estudiante universitario de 23 años presenta malestar, fatiga, fiebre, inflamación ganglionar y faringitis. Tras recibir un tratamiento empírico con ampicilina para el dolor de garganta, desarrolló un exantema. Se detectó la presencia de anticuerpos heterófilos y linfocitos atípicos en las muestras séricas.

Citomegalovirus

Enfermedad congénita por CMV: un neonato presenta microcefalia, hepatoesplenomegalia y exantema. El estudio radiológico revela calcificación intracerebral. La madre presentó una sintomatología semejante a la mononucleosis durante el tercer trimestre del embarazo.

Virus del herpes humano 6

Roséola (exantema súbito): en un niño de 4 años apareció fiebre de comienzo súbito que se mantuvo a lo largo de 3 días y repentinamente desapareció. Dos días después se formó un exantema maculopapuloso en el tronco que se diseminó a otras regiones del organismo.

CMV, citomegalovirus; *VHS,* virus del herpes simple.

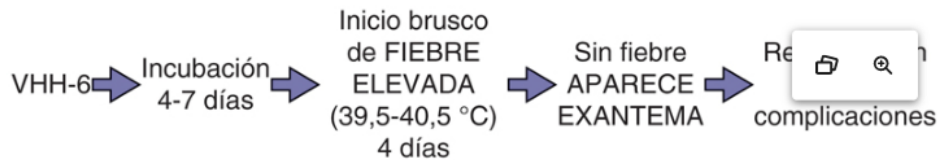


FIG. 43.18 Evolución cronológica de los síntomas del exantema súbito (roséola) provocado por el virus del herpes humano 6 *(VHH-6).* Compare esta sintomatología y esta evolución cronológica con los del eritema infeccioso asociado al parvovirus B19 (v. cap. 45).

El VHH-6 también puede provocar un síndrome de mononucleosis y linfadenopatía en adultos, y puede ser un cofactor de la patogenia del sida. Igual que sucede con el CMV, el VHH-6A y el VHH-6B se pueden reactivar en los pacientes trasplantados y contribuir al rechazo del injerto. El VHH-6A y el VHH-6B se han asociado también a la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de fatiga crónica. La infección por el VHH-6, o la reactivación, también se asocia al síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

En aproximadamente el 1% de los individuos de Estados Unidos y Reino Unido, el VHH-6 se encuentra integrado en los telómeros de cada cromosoma y puede transmitirse genéticamente a la descendencia. El virus puede reactivarse por ciertos fármacos (como antibióticos y corticoides), replicarse y causar cuadros de cansancio, disfunción cognitiva y otros problemas.

Otros virus del herpes humanos

Virus del herpes humano 8 (virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi)

Se descubrieron secuencias de ADN del **VHH-8** en muestras de biopsia de un **sarcoma de Kaposi, linfoma primario de efusión** (un tipo infrecuente de linfoma de linfocitos B) y la **enfermedad multicéntrica de Castleman** mediante un análisis por PCR. El sarcoma de Kaposi es una de las enfermedades oportunistas características asociadas al sida. El análisis de secuencias genómicas demostró que se trataba de un nuevo virus que pertenecía a la subfamilia Gammaherpesvirinae. Como en el caso del VEB, los linfocitos B constituyen la principal diana del VHH-8, aunque también puede infectar un número limitado de células endoteliales, monocitos, células epiteliales y células nerviosas sensoriales. En los tumores del sarcoma de Kaposi, el virus se localiza en el interior de las células endoteliales fusiformes.

El VHH-8 codifica diversas proteínas que presentan homología con las proteínas humanas que estimulan el crecimiento y evitan la apoptosis de las células infectadas y las que las rodean. Entre estas proteínas se incluyen un homólogo de la IL-6 (crecimiento y antiapoptosis), un análogo Bcl-2 (antiapoptosis), quimiocinas y un receptor de quimiocinas. Estas proteínas pueden estimular la proliferación y el desarrollo de células policlonales del sarcoma de Kaposi en los pacientes con sida y otras enfermedades. El ADN del VHH-8 está presente y se encuentra adherido a los linfocitos de sangre periférica, casi siempre a linfocitos B, en aproximadamente el 10% de las personas inmunocompetentes. El VHH-8 es más prevalente en determinadas áreas geográficas

(Italia, Grecia, Africa) y en los pacientes con sida. El sarcoma de Kaposi es el cáncer más frecuente en el Africa subsahariana. La vía más probable de transmisión del virus es la sexual, pero también es posible que se disemine por otros medios.

Los **herpesvirus del simio (virus B)** (subfamilia Alphaherpesvirinae, el homólogo del VHS en los simios) son intrínsecos de los monos de Asia. El virus se transmite al ser humano por mordeduras de los monos, por la saliva o incluso por los tejidos y las células utilizados con frecuencia en los laboratorios de virología. Una vez infectado, el individuo puede presentar dolor, enrojecimiento localizado y vesículas en el lugar de inoculación del virus. Se desarrolla una encefalopatía que a menudo es mortal; la mayoría de individuos que sobreviven padecen daños cerebrales graves. Para establecer el diagnóstico de infecciones por virus B se puede recurrir a la PCR o a análisis serológicos. Para el aislamiento del virus se necesitan instalaciones especiales.

Bibliografía

Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fenner and White's Medical Virology*. Fifth ed. New York: Academic; 2016.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

McGeoch DJ. The genomes of the human herpesviruses: contents, relationships, and evolution. *Annu Rev Microbiol*. 1989;43:235–265.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.

Riddell A, Jeffery-Smith A, Tong CYT. Herpesviruses, Medicine 45:12, 767-771.

Strauss JH, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.

Virus del herpes simple

Animations of steps of HSV infection and replication (website). http://darwin.bio.uci.edu/~faculty/wagner/movieindex.html [fecha de última consulta: 25 de julio de 2018].

Genital herpes CDC fact sheet. https://www.cdc.gov/std/herpes/stdfact-herpes.htm [fecha de última consulta: 25 de julio de 2018].

Arduino PG, Porter SR. Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:107–121.

Beauman JG. Genital herpes: a review. *Am Fam Physician*. 2005;72:1527–1534.

Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:1–13.

Rouse BT. Herpes Simplex Virus: Pathogenesis, Immunobiology and Control. Curr Top Microbiol Immunol. vol. 179. Berlin, New York: Springer-Verlag; 1992.

Virus de la varicela-zóster

Abendroth A, et al. Varicella-Zoster Virus Infections. Curr Top Microbiol. Immunol., vol. 342. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.

Chia-Chi Ku V, Besser J, Abendroth A. Varicella-zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol*. 2005;79:2651–2658.

Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Eng J Med*. 2002;347:340–346.

Virus de Epstein-Barr

Basgoz N, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Infect Dis Clin North Am*. 1995;9:901–923.

Bennett NJ, 2017. Pediatric Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection. https://emedicine.medscape.com/article/963894-overview#a1.

Munz C. Epstein Barr Virus Volumes 1 and 2. *Curr Topic Microbiol Immunol*. 2015;390:391: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-22834-1 2015, ISBN 978-3-319-22834-1.

Sugden B. EBV's open sesame. *Trends Biochem Sci*. 1992;17:239–240.

Takada K. Epstein-Barr Virus and Human Cancer. Curr Top Microbiol Immunol. vol. 258. New York: Springer-Verlag; 2001.

Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus and the B cell: that's all it takes. *Trends Microbiol*. 1996;4:204–208.

Thorley-Lawson DA, Babcock GJ. A model for persistent infection with Epstein-Barr virus: the stealth virus of human B cells. *Life Sci*. 1999;65:1433–1453.

Citomegalovirus y virus del herpes humanos 6, 7 y 8

Bigoni B, Dolcetti R, de Lellis L, et al. Human herpesvirus 8 is present in the lymphoid system of healthy persons and can reactivate in the course of AIDS. *J Infect Dis*. 1996;173:542–549.

Campadelli-Fiume G, Mirandoa P, Menotti L. Human herpesvirus 6: an emerging pathogen. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:353–366: Website: www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no3/campadelli.

CDC home page on CMV (website): www.cdc.gov/cmv/index.html. [fecha de última consulta: 25 de julio de 2018].

De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:217–245.

Edelman DC. Human herpesvirus 8—a novel human pathogen. *Virol J*. 2005;2:78–110.

Flamand L, Komaroff AL, Arbuckle JH, et al. Review, part 1: human herpesvirus-6—basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *J Med Virol*. 2010;82:1560–1568.

Gnann JW, Pellett PE, Jaffe HW. Human herpesvirus 8 and Kaposi sarcoma in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;30:S72–S76.

HHV-6 Foundation (website): http://hhv-6foundation.org/. [fecha de última consulta: 25 de julio de 2018].

Integrated HHV-6 (website): http://hhv-6foundation.org/wp-content/uploads/2011/12/Pellett-2011-CIHHV-6-Q-A.pdf. [fecha de última consulta: 25 de julio de 2018].

Picarda G, Benedict CA. Cytomegalovirus: shape-shifting the immune system. *J Immunol*. 2018;200:3881–3889: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800171.

Salvaggio MR: Human herpesvirus type 6 (website). www.emedicine.com/MED/topic1035.htm. [fecha de última consulta: 25 de julio de 2018].

Shenk TE, Stinski MF. *Human Cytomegalovirus*. New York: Springer-Verlag; 2008.

Stoeckle MY. The spectrum of human herpesvirus 6 infection: from roseola infantum to adult disease. *Annu Rev Med*. 2000;51:423–430.

Turbett SE, Tsiaras WG, McDermott S, Eng G. HHV6 and DRESS: Case 26-2018: A 48-Year-Old man with fever, chills, myalgias, and rash. *N Eng J Med*. 2018;379:775–785: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcpc1807494.

Wyatt LS, Frenkel N. Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. *J Virol*. 1992;66:3206–3209.

Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum. *Lancet*. 1988;1:1065–1067.

Estudio de casos y preguntas

Un niño de 2 años con fiebre desde hace 2 días rechaza los alimentos y llora con frecuencia. Durante la exploración, el médico observa que las membranas mucosas de la boca están cubiertas de numerosas úlceras superficiales y pálidas. También observa algunas pápulas rojas y vesículas alrededor del borde de los labios. Los síntomas empeoran durante los 5 días siguientes y después se resuelven lentamente, y la curación completa se alcanza al cabo de 2 semanas.

1. El médico sospecha que se trata de una infección por VHS. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico?
2. ¿Cómo podría determinar si esta infección ha sido causada por el VHS-1 o el VHS-2?
3. ¿Qué respuestas inmunitarias fueron las más útiles para resolver esta infección, y cuándo se activaron?
4. El VHS elude los mecanismos inmunitarios de eliminación completa y provoca infecciones latentes y recurrentes. ¿Cuál era el punto de latencia en este niño y qué podría favorecer futuras recidivas?
5. ¿Cuáles fueron los medios más probables de contagio de este niño por el VHS?
6. ¿Qué fármacos antivirales existen para el tratamiento de las infecciones por VHS? ¿Cuáles son sus objetivos? ¿Estaban indicados en este niño? ¿Por qué sí o por qué no?

Un estudiante universitario de 17 años presenta un cuadro de febrícula y malestar de varios días de duración, acompañado de odinofagia, adenopatías cervicales y fatiga creciente. El paciente también refiere un cierto malestar en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. La odinofagia, la linfoadenopatía y la fiebre desaparecen de manera gradual a lo largo de las 2 semanas siguientes, aunque el paciente no recupera toda su energía hasta al cabo de otras 6 semanas.

7. ¿Qué pruebas de laboratorio confirmarían el diagnóstico de mononucleosis infecciosa inducida por el VEB y la distinguirían de una infección por CMV?
8. ¿A qué característica diagnóstica específica de la enfermedad se refiere el término mononucleosis?
9. ¿Qué provoca la inflamación de los ganglios y la fatiga?
10. ¿Quién corre el mayor riesgo de padecer un cuadro grave por una infección por el VEB? ¿Cuál es su resultado? ¿Por qué?

Pregunta de razonamiento. Los herpesvirus son ubicuos y establecen infecciones latentes-recurrentes de por vida. Las respuestas inmunitarias se activan continuamente para evitar las recurrencias. El virus recurre con diferente frecuencia dependiendo de la persona y, aunque la recurrencia pueda ser asintomática, produce respuestas inflamatorias e inmunitarias. Considere por un momento cómo puede afectar esto a la salud del individuo a lo largo de su vida. La estimulación inmunitaria puede ser útil, dañina o puede carecer de consecuencias. La presencia del virus en el interior de las células durante la latencia puede no producir efecto alguno o puede alterar el crecimiento o la función celular.

44: Poxvirus

Un pastor de cabras presenta una lesión vesicular de gran tamaño en el dedo índice.

1. ¿En qué se parece el virus orf que ha infectado a este paciente al virus de la viruela?
2. ¿Cuál fue la fuente y cómo ha adquirido la infección?
3. ¿En qué se diferencia la replicación de este virus de la de otros virus ADN?
4. ¿Por qué ha sido posible erradicar el tipo salvaje del virus de la viruela?

Una mujer de 57 años con artritis reumatoide en tratamiento con un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF) se da cuenta de la presencia de un gran número de pápulas umbilicadas en la piel de la zona superior de los muslos.

5. ¿En qué se parece y en qué se diferencia el virus del molusco contagioso (VMC) de otros poxvirus?
6. ¿Cuál fue la fuente y cómo ha adquirido la infección?
7. ¿Qué otras situaciones aumentan la propensión a esta infección y a esta forma de presentación?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Poxvirus

Palabras clave

Molusco, viruela, zoonosis, vacuna del virus de la vaccinia, replicación citoplasmática.

Biología, virulencia y enfermedad

- Virus de gran tamaño, con cubierta y morfología compleja, y genoma ADN lineal fusionado en los extremos, que codifica ARN dependiente de ADN y ADN polimerasas dependientes de ADN.
- La inmunidad mediada por células es fundamental para el control de estos microorganismos.
- El molusco contagioso estimula el crecimiento celular y produce proliferaciones parecidas a las verrugas; únicamente infecta al ser humano.
- Viruela: lítico, únicamente infecta al ser humano, todas las vesículas aparecen a la vez, agente empleado en terrorismo biológico.
- Virus de la vaccinia, orf: virus líticos, zoonóticos.

Epidemiología

- La viruela se transmite a través de aerosoles o por contacto directo; el resto solo por contacto.

Diagnóstico

- Análisis del genoma mediante reacción en cadena de la polimerasa en el líquido de las lesiones.

Tratamiento, prevención y control

- El virus de la vaccinia sirve para la vacunación contra la viruela.
- Cuarentena.

Los poxvirus abarcan los virus humanos de la **viruela/variola** (género *Orthopoxvirus*) y del **molusco contagioso** (género *Molluscipoxvirus*), y algunos virus que infectan naturalmente a los animales, pero que pueden provocar infecciones ocasionales en el ser humano **(zoonosis).** Muchos de estos virus comparten determinantes antigénicos con el virus de la viruela, lo que permite usar un poxvirus animal para la vacuna humana.

En el siglo XVIII, en Inglaterra, la viruela causaba entre un 7 y un 12% de todas las muertes que se producían, y las de un tercio de los niños. Sin embargo, el desarrollo de la primera vacuna atenuada en 1796 y la posterior distribución mundial de esta vacuna condujeron a la erradicación de la viruela en 1980. En consecuencia, en el año 1996 se destruyeron las reservas de referencia de los virus de la viruela de los laboratorios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) tras haberse alcanzado un acuerdo internacional en este sentido. Por desgracia, tal medida no comportó la desaparición del virus de la viruela. Todavía existen reservas de virus en Estados Unidos y Rusia. Mientras el mundo se dedicaba a erradicar de manera eficiente el virus de la viruela natural, la antigua URSS (Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas) acumulaba grandes cantidades del virus de la viruela para utilizarlas en la guerra biológica. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estadounidenses consideran

el virus de la viruela un *agente de categoría A,* junto con el carbunco, la peste, el botulismo, la tularemia y las fiebres hemorrágicas de etiología vírica, como consecuencia de su enorme potencial como posibles armas bioterroristas capaces de diseminarse a gran escala y originar enfermedades graves. La posible adquisición y utilización de estas reservas del virus de la viruela por grupos terroristas ha renovado el interés por el desarrollo de nuevos programas de vacunación y fármacos contra este virus.

Desde un punto de vista más positivo, los virus de la vaccinia y de la viruela del canario se han aprovechado como vectores de introducción de genes y para la creación de vacunas híbridas. Estos virus híbridos contienen y expresan genes de otros patógenos y la infección conlleva la inmunización contra ambos agentes.

Estructura y replicación

Los poxvirus son los virus de mayor tamaño y prácticamente son visibles con el microscopio óptico (cuadro 44.1). Miden 230 × 300 nm, presentan forma ovoide o de ladrillo y una morfología compleja. La partícula del virión del poxvirus ha de transportar muchas enzimas, como una polimerasa de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ácido desoxirribonucleico (ADN) con el fin de hacer posible la síntesis de ARN mensajero (ARNm) vírico en el citoplasma celular. El genoma vírico está formado por ADN lineal bicatenario que está unido por ambos extremos. La estructura y la replicación del virus de la vaccinia se consideran representativas de los demás poxvirus (fig. 44.1). El genoma del virus de la vaccinia está formado por 189.000 pares de bases.

Cuadro 44.1 Características propias de los poxvirus

Son los virus más grandes y más complejos.
Tienen una morfología compleja, oval o en forma de ladrillo, con estructura interna.
Tienen un genoma de ADN lineal bicatenario unido por los extremos.
Son **virus ADN que se replican en el citoplasma.**
Codifican y transportan todas las proteínas necesarias para la síntesis del ARNm.
También codifican las proteínas para funciones como síntesis de ADN, digestión de nucleótidos y mecanismos de evasión inmunitaria.
Se ensamblan en los cuerpos de inclusión (cuerpos de Guarnieri, factorías), donde adquieren su membrana externa.

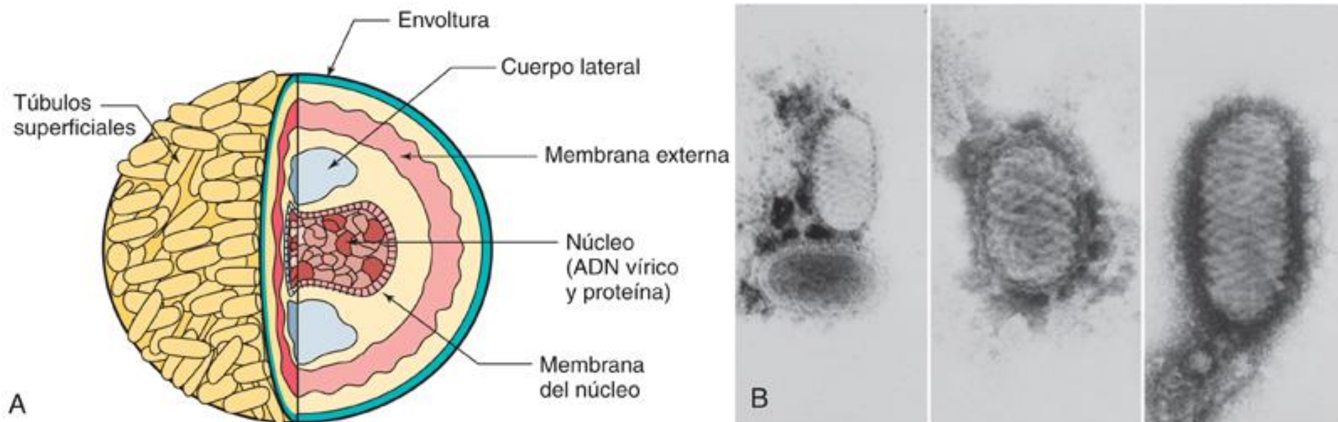


FIG. 44.1 (A) Estructura del virus de la vaccinia. En el interior del virión, el núcleo adopta forma de pesa debido al gran tamaño de sus cuerpos laterales. Los viriones tienen una membrana doble; la «membrana externa» se ensambla alrededor del núcleo en el citoplasma y el virus abandona la célula mediante exocitosis o tras la lisis celular. (B) Imágenes de microscopio electrónico del virus orf. Obsérvese su compleja estructura.

La replicación de los poxvirus es única entre los virus que contienen ADN, en el sentido de que todo el ciclo de replicación tiene lugar en el interior del citoplasma de la célula huésped (fig. 44.2). En consecuencia, los poxvirus se ven obligados a codificar las enzimas necesarias para la síntesis del ARNm y del ADN, así como para diversas funciones que otros virus ADN obtienen de la célula huésped.

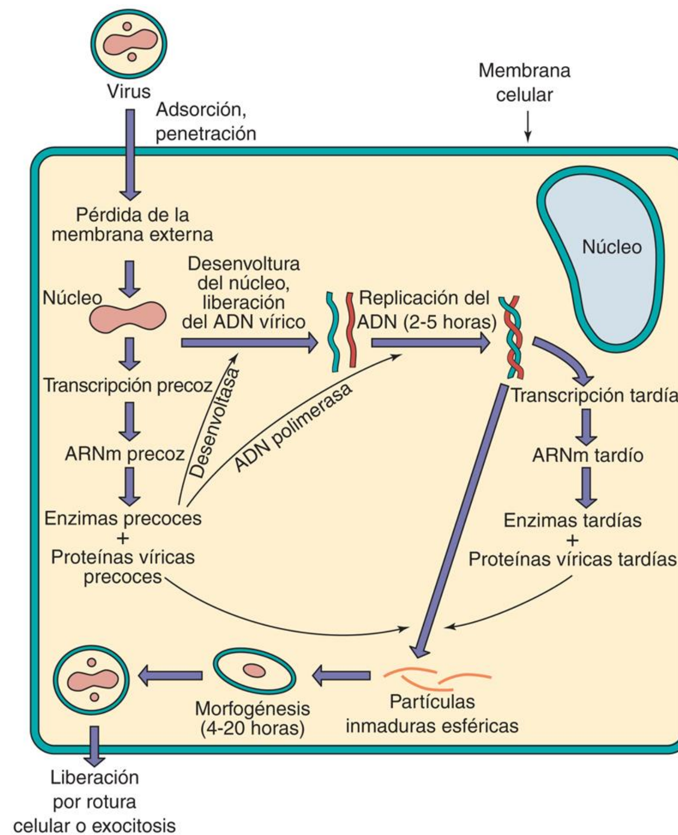


FIG. 44.2 Replicación del virus de la vaccinia. El núcleo es liberado en el citoplasma, donde las enzimas del virión inician la transcripción de los genes tempranos. Una enzima «desenvoltasa» codificada por el virus libera el ADN. La polimerasa vírica replica el genoma y se produce una transcripción tardía. El ADN y la proteína se ensamblan formando núcleos con su membrana del centro vírico. Una membrana externa envuelve el núcleo que contiene los cuerpos laterales y las enzimas necesarias para la infección. El virión es exocitado o se libera por lisis celular.

Después de unirse al receptor de la superficie de la célula, la envoltura externa del poxvirus se fusiona a la membrana celular, bien en la superficie de la célula o en su interior. Se inicia una transcripción genética precoz tras la eliminación de la membrana externa. El núcleo del virión contiene un activador específico de la transcripción y todas las enzimas necesarias para este proceso, entre las que figura una ARN polimerasa compuesta por varias subunidades, así como las enzimas que participan en la adición de poliadenilato y la cabeza del ARNm. Entre las proteínas precoces producidas se encuentra una proteína de desenvoltura que elimina la membrana interna, liberando así el ADN vírico en el citoplasma celular. A continuación, el ADN vírico se replica en inclusiones citoplasmáticas densas a los electrones (cuerpos de inclusión de Guarnieri), a las que se denomina **factorías.** Tras la replicación del ADN se produce ARNm vírico tardío para las proteínas estructurales, del virión y otras. En los poxvirus, a diferencia de otros virus, las membranas se ensamblan alrededor de las factorías del núcleo. Cada célula infectada produce unas 10.000 partículas víricas que se liberan tras la lisis celular. Distintas formas de virus se liberan mediante exocitosis o tras la lisis celular, pero ambas son infecciosas.

La infección por el virus del molusco contagioso (VMC) evoluciona de modo similar a los otros poxvirus, pero se limita a los queratinocitos, estimula la proliferación celular, evita la apoptosis, inhibe la inflamación y no es citolítica. Al igual que los papilomavirus, el virus es liberado cuando el queratinocito madura y envejece.

Patogenia e inmunidad

Tras ser inhalado, el virus de la viruela se multiplica en las vías respiratorias superiores (fig. 44.3). La diseminación se produce por vía linfática y mediante viremia asociada a las células. Los tejidos internos y dérmicos se infectan con posterioridad a una segunda viremia de mayor intensidad, lo que provoca la erupción simultánea de las «pústulas» características. El virus del molusco contagioso y otros poxvirus se adquieren por contacto directo con las lesiones y no se difunden extensamente. El virus del molusco contagioso estimula la proliferación celular y causa una lesión similar a una verruga en lugar de una infección lítica.

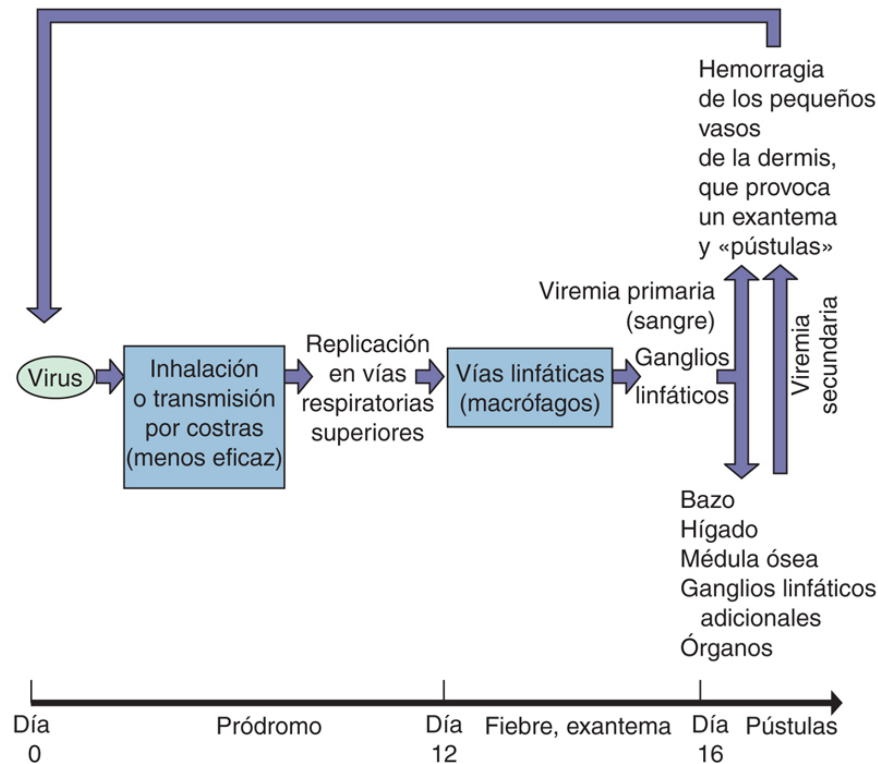


FIG. 44.3 Diseminación de la viruela en el organismo. El virus penetra y se replica en las vías respiratorias sin provocar síntomas. El virus infecta los macrófagos, que entran en el sistema linfático y transportan el virus hasta los ganglios linfáticos regionales. A continuación, el virus se replica e inicia una viremia que provoca que la infección alcance el bazo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el hígado y todos los órganos, y finalmente la piel (exantema). Una viremia secundaria causa la aparición de lesiones adicionales diseminadas en el huésped seguidas de la muerte o la recuperación con o sin secuelas. La recuperación de la viruela iba asociada a una inmunidad prolongada y protección de por vida.

Los poxvirus codifican un gran número de proteínas que facilitan su replicación y patogenia en el huésped. Entre ellas se incluyen proteínas que inicialmente estimulan el crecimiento de la célula huésped para después provocar su lisis y la diseminación vírica.

La inmunidad celular es esencial para la resolución de una infección por poxvirus. Sin embargo, hasta el 30% del genoma de los poxvirus está dedicado a funciones que ayudan al virus a eludir el control inmunitario, como las proteínas encargadas de evitar el interferón, el complemento y las respuestas protectoras de tipo inflamatorio, de anticuerpos y las mediadas por células. Además, estos virus pueden diseminarse de una célula a otra y eludir los anticuerpos. Los mecanismos patógenos de los poxvirus se resumen en el cuadro 44.2.

Cuadro 44.2 Mecanismos patógenos de los poxvirus

La **viruela** se inicia con una infección de las vías respiratorias y se extiende principalmente por el sistema linfático y mediante una viremia asociada a células.
El **molusco contagioso** y **otros poxvirus** se transmiten por contacto.
El virus puede provocar un estímulo inicial del crecimiento celular y después la lisis celular.
El virus codifica mecanismos de evasión inmunitaria.
La inmunidad mediada por células y la humoral son importantes para la resolución del cuadro.
La mayoría de los poxvirus comparten determinantes antigénicos, lo que hace posible la preparación de vacunas atenuadas «seguras» a partir de poxvirus animales.

Epidemiología

El virus de la viruela y el virus del molusco contagioso son patógenos víricos que afectan exclusivamente al ser humano. La viruela se propaga por aerosoles y mediante contacto con material de las lesiones o por fómites. El molusco contagioso se contagia mediante contacto directo (p. ej., contacto sexual, lucha, autoinoculación) o por fómites (p. ej., toallas). Por el contrario, los huéspedes naturales de los restantes poxvirus son otros vertebrados (p. ej., vaca, oveja, cabra) y estos virus únicamente infectan a las personas como consecuencia de una exposición accidental o laboral (zoonosis), como demuestra un brote del virus de la

viruela del mono registrado recientemente en Estados Unidos. Los sujetos infectados habían adquirido perros de las praderas que habían estado en contacto con ratas gigantes de Gambia, las cuales representaban la fuente más probable del virus. La reintroducción de la vacuna para la viruela en el personal militar ha determinado una incidencia de enfermedad mediada por la vacuna (vaccinia) en sus contactos.

La viruela (variola) era una entidad muy contagiosa que, como se ha referido anteriormente, se transmitía principalmente por la vía respiratoria. Con menor eficacia también se difundía por contacto directo con el virus desecado en ropas u otros materiales. A pesar de la gravedad de la enfermedad y su tendencia a la diseminación, diversos factores contribuyeron a su eliminación, como se indica en la relación del cuadro 44.3.

Cuadro 44.3 Propiedades de la viruela natural que facilitaron su erradicación

Características víricas

Huésped exclusivamente humano (sin reservorios o vectores animales).
Serotipo único (la inmunización protegía contra todas las infecciones).
Comparte determinantes antigénicos con otros poxvirus.

Características de la enfermedad

Presentación consistente de la enfermedad con pústulas visibles (identificación de las fuentes de contagio, lo que permitía la cuarentena y la vacunación de los contactos).

Vacuna

La vacunación con poxvirus animales confiere protección contra la viruela.
Vacuna estable, económica, fácil de administrar.
Presencia de cicatriz que indicaba el éxito de la vacunación.

Servicio de salud pública

Éxito mundial del programa de la Organización Mundial de la Salud que combinaba la vacunación y la cuarentena.

Enfermedades clínicas

Las enfermedades relacionadas con los poxvirus se enumeran en la tabla 44.1.

Tabla 44.1

Enfermedades producidas por los poxvirus

Virus	Enfermedad	Origen	Distribución
Viruela	Viruela (hoy erradicada)	Humanos	Extinguida
Vaccinia	Usada para vacunar contra la viruela	Producto de laboratorio	—
Orf	Lesión localizada	Zoonosis: ovejas, cabras	Mundial
Viruela vacuna	Lesión localizada	Zoonosis: roedores, gatos, vacas	Europa
Seudoviruela vacuna	Nódulo del ordeñador	Zoonosis: vacas lecheras	Mundial
Viruela del mono	Enfermedad generalizada	Zoonosis: monos, ardillas	África
Virus de la estomatitis papulosa bovina	Lesión localizada	Zoonosis: terneros, ganado vacuno	Mundial
Viruela de Tana	Lesión localizada	Zoonosis rara: monos	África
Viruela de Yaba	Lesión localizada	Zoonosis rara: monos, babuinos	África
Molusco contagioso	Abundantes lesiones cutáneas	Humanos	Mundial

Modificada de Balows, A., Hausler, W.J., Lennette, E.H., eds., 1988. *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice*, vol. 2. Springer-Verlag, New York, NY.

Viruela

Las dos variantes de la viruela eran la viruela mayor, que tenía una tasa de mortalidad del 15 al 40%, y la viruela menor, que tenía una tasa de mortalidad del 1%. Normalmente, la viruela se iniciaba con una infección de las vías respiratorias que ulteriormente afectaba a los ganglios linfáticos locales, lo que a su vez daba lugar a una viremia.

Los síntomas y la evolución de la enfermedad aparecen en la figura 44.3, y en la figura 44.4 se observa el exantema característico. Tras un período de incubación comprendido entre 5 y 17 días, la enfermedad debutaba con fiebre elevada, fatiga, cefalea intensa, lumbalgia y malestar, síntomas que se seguían de la aparición del exantema vesicular en la cavidad bucal y, poco después, en el resto del organismo. A continuación, el afectado presentaba vómitos, diarrea y una hemorragia excesiva. La rotura simultánea del exantema vesicular diferencia a la viruela de las vesículas habituales en la varicela-zóster, las cuales se forman en erupciones sucesivas.



FIG. 44.4 Niño con viruela. Obsérvese el exantema característico.

La viruela fue la primera enfermedad que se controló mediante campañas de vacunación, y su erradicación es uno de los mayores éxitos de la salud pública. La erradicación se logró a través de una campaña de la OMS centrada en la vacunación a gran escala de todos los individuos vulnerables con el fin de interrumpir la cadena de transmisión de una persona a otra. La campaña comenzó en el año 1967 y obtuvo unos resultados satisfactorios. El último caso de infección adquirida naturalmente se describió en 1977, y la erradicación de la enfermedad se confirmó en 1980.

La variolización, una primera tentativa de vacunación, se basaba en la inoculación de las personas vulnerables con pus del virus de la viruela virulento. Se realizó por primera vez en el Lejano Oriente y después se aplicó en Inglaterra. Cotton Mather introdujo esta práctica en Estados Unidos. La variolización comportaba una tasa de mortalidad de aproximadamente un 1%, un riesgo menor que el que suponía la propia viruela. En 1796, Jenner desarrolló y popularizó una vacuna que utilizaba un virus de viruela del vacuno menos virulento que comparte algunos determinantes antigénicos con la viruela.

Los fármacos antivirales con actividad contra el virus de la viruela y otros poxvirus se han convertido de nuevo en objeto de interés. El cidofovir, un análogo de nucleótidos capaz de inhibir la ADN polimerasa vírica, dispone de eficacia contra estos patógenos, y se ha autorizado su uso como tratamiento de las infecciones por poxvirus. Se están fabricando nuevas vacunas dotadas de una mayor seguridad como precaución ante una posible utilización del virus de la viruela en acciones de bioterrorismo.

Virus de la vaccinia y enfermedad relacionada con la vacuna

El virus de la vaccinia es el empleado para la vacuna de la viruela (caso clínico 44.1). Aunque se consideraba originado en la viruela de la vaca, puede ser un híbrido u otro poxvirus. El proceso de vacunación consistía en raspar la piel del paciente con el virus de la vaccinia vivo, y después observar la aparición de vesículas y pústulas para confirmar si «había penetrado». Sin embargo, a medida que descendía la incidencia de la viruela, se hizo evidente que había más complicaciones relacionadas con la vacuna que casos de viruela. Algunas de estas complicaciones eran graves e incluso mortales. Por consiguiente, la vacunación rutinaria contra la viruela empezó a dejarse de aplicar en 1970 y se abandonó por completo a partir del año 1980, pero se ha reintroducido en el personal militar y en los servicios de emergencias en caso de bioterrorismo. Entre las complicaciones de la vacunación se incluía la encefalitis y la infección progresiva *(vaccinia necrosum)*, y esta última se daba en ocasiones en pacientes a los que se administraba la vacuna sin ser conscientes de su estado de inmunodepresión. Se han descrito casos recientes de enfermedad asociada a la vacuna en familiares y contactos de militares vacunados (v. caso clínico 44.1). El virus fue contagiado a estos individuos a través del contacto con líquido de las vesículas. Pueden tratarse con inmunoglobulina contra la vacuna y fármacos antivirales.

Caso clínico 44.1 Infección por cepa de vacuna en contactos de vacunados

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (*MMWR* 56:417-419, 2007) describieron el caso de una mujer que acudió a una clínica de salud pública de Alaska por dolor asociado a desgarros vaginales, que había empeorado en 10 días. La paciente no tenía fiebre, prurito o disuria. La exploración clínica identificó dos úlceras poco profundas, con enrojecimiento y secreción vaginal. No se encontraron adenopatías inguinales. Los CDC identificaron la muestra vírica obtenida de la lesión como la cepa de vacuna del virus de la vaccinia. La existencia del virus se confirmó mediante una modificación de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa, que permite identificar los fragmentos del ADN característicos del genoma del virus de la

vaccinia. Aunque la paciente solía emplear preservativo para mantener relaciones sexuales, uno se rompió durante un coito con una nueva pareja. El hombre era un militar estadounidense y había sido vacunado de viruela 3 días antes de comenzar la relación con esta mujer. El virus de la lesión se situó en el condón o en la zona. Los militares y otro personal están siendo vacunados con el virus de la vaccinia para protegerlos contra el uso del virus de la viruela como arma. Esta vacunación aumenta el riesgo de transmisión involuntaria del virus de la vaccinia. Otros casos de infección por el virus de la vaccinia relacionados con la vacunación se producen en los lactantes e individuos con dermatitis atópica, en los que las secuelas pueden ser más graves.

Orf, viruela vacuna y viruela del mono

La infección del ser humano por el virus orf (poxvirus de la oveja y la cabra) o de la viruela vacuna suele constituir un riesgo laboral asociado al contacto directo con las lesiones del animal. Habitualmente se forma una única lesión nodular en el punto de contacto, como los dedos, la mano o el brazo, la cual presenta características hemorrágicas (viruela vacuna) o granulomatosas (orf o seudoviruela vacuna) (fig. 44.5). Frecuentemente se desarrollan lesiones vesiculares que desaparecen después de un plazo comprendido entre 25 y 35 días, generalmente sin formar cicatriz. Las lesiones se pueden confundir con el carbunco. El virus puede cultivarse u observarse directamente con microscopio electrónico, aunque habitualmente se diagnostica basándose en la sintomatología y la anamnesis del paciente.



FIG. 44.5 Lesión por el virus orf en el dedo de un taxidermista. (Por cortesía del Dr. Joe Meyers, Akron, Ohio.)

Más de 100 casos de una enfermedad similar a la viruela se han atribuido al virus de la viruela del mono. Con excepción de los brotes registrados en Illinois, Indiana y Wisconsin (Estados Unidos) en el año 2003, las epidemias se han restringido a las regiones occidental y central de África, especialmente la República Democrática del Congo. La viruela del mono da lugar a una variante más leve de la viruela en la que también se forma un exantema vesicular.

Molusco contagioso

El molusco contagioso es una enfermedad frecuente, que afecta al 3-20% de la población (cuadro 44.4). Las lesiones asociadas por el virus del molusco contagioso difieren significativamente de las lesiones de la viruela debido a su morfología nodular o verrugosa (fig. 44.6A). Su aspecto inicial es semejante al de una pápula, y posteriormente adquieren la forma de nódulos umbilicados semejantes a una perla de un diámetro comprendido entre 2 y 10 mm que presentan un tapón caseoso central que puede extraerse fácilmente («exprimirse»). Son más frecuentes en el tronco, los genitales y las zonas proximales de las extremidades, y habitualmente aparecen en grupos de 5 a 20 nódulos. El período de incubación del virus del molusco contagioso es de 2 a 8 semanas. La enfermedad es más frecuente en niños que en adultos, aunque su incidencia tiende a incrementarse en los individuos sexualmente activos y en los pacientes inmunodeprimidos.

Cuadro 44.4 Resumen clínico

Molusco contagioso: una niña de 5 años presenta un grupo de lesiones verrugosas en el brazo que liberan un material blanquecino al ser exprimidas.

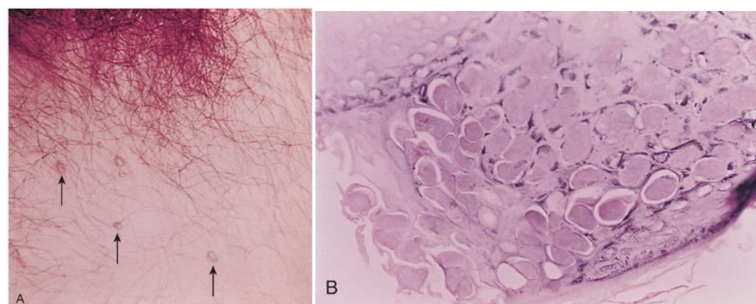


FIG. 44.6 Molusco contagioso. (A) Lesiones cutáneas *(flechas)*. (B) Microscopia óptica (aumento ×100); la epidermis está ocupada por cuerpos de *Molluscum*.

El diagnóstico de la infección por el virus del molusco contagioso se confirma histológicamente mediante la detección de las características inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas de gran tamaño (cuerpos de *Molluscum*) en las células epiteliales (v. fig. 44.6B). Estos corpúsculos se pueden observar en las muestras de biopsia o el tapón caseoso extraído de un nódulo. El VMC no puede cultivarse en cultivos tisulares ni en modelos animales.

Las lesiones asociadas a la infección por el virus del molusco contagioso suelen desaparecer al cabo de 2 a 12 meses, posiblemente como consecuencia de la respuesta inmunitaria. Los nódulos se pueden eliminar con un raspador o bien mediante la aplicación de nitrógeno líquido o soluciones de yodo.

Poxvirus híbridos para vacunas y transporte de genes

Los virus de la vaccinia y de la viruela del canario se están utilizando como vectores de expresión para producir vacunas recombinadas/híbridas vivas contra otros agentes infecciosos más virulentos (fig. 44.7). La inmunización asociada a la infección por el poxvirus recombinante es consecuencia de la expresión del gen exógeno y de su presentación a la respuesta inmunitaria, prácticamente idéntica a la infección con el otro microorganismo. Se han empleado con resultados satisfactorios cebos empapados en un virus híbrido de la vaccinia que contenía la proteína G del virus de la rabia con el fin de vacunar a mapaches, zorros y otros mamíferos. Utilizando estas técnicas también se han preparado vacunas experimentales contra el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el virus de la gripe y otros virus. El potencial para producir otras vacunas de esta forma es ilimitado.

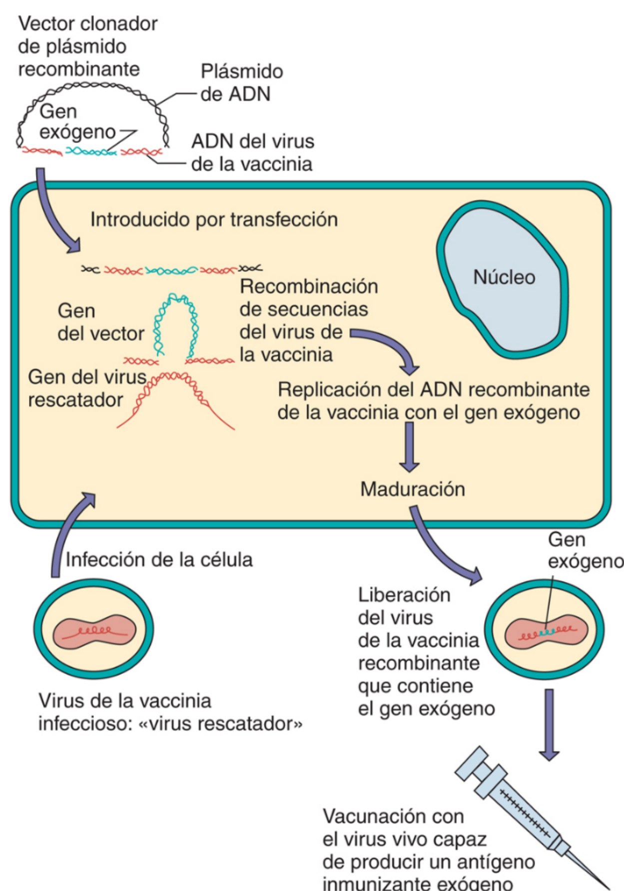


FIG. 44.7 El virus de la vaccinia como vector de expresión para la producción de vacunas vivas atenuadas recombinantes. (Modificada de Piccini, A., Paoletti, E., 1988. Vaccinia: virus, vector, vaccine. *Adv Virus Res* 34:43-64.)

También se están empleando virus híbridos de la vaccinia como agentes oncolíticos para destruir tumores de modo selectivo y como tratamiento de sustitución genética.

Bibliografía

Breman JG, Henderson DA. Diagnosis and management of smallpox. *N Eng J Med*. 2002;346:1300–1308.
Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fenner and White's Medical Virology*. Fifth ed. New York: Academic; 2016.
Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.
Fenner F. A successful eradication campaign: Global eradication of smallpox. *Rev Infect Dis*. 1982;4:916–930.
Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Joost HCM Kreijtz, Sarah C Gilbert, Gerd Sutter. Poxvirus vectors. Vaccine. 2013;6;31(39):4217-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.06.073.
Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
Patel NA, Diven D, 2018. Vaccinia. http://emedicine.medscape.com/article/231773-overview.
Randall CMH, Shisler JL. Molluscum contagiosum virus. *Future Virol*. 2013;8:561–573: Website www.medscape.com/viewarticle/805709_print..
Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.
Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. San Diego: Academic; 2002.

Preguntas

1. La estructura de los poxvirus es más compleja que la de la mayoría de los otros virus. ¿Qué problemas comporta esta complejidad para la replicación vírica?
2. Los poxvirus se replican en el citoplasma. ¿Qué implicaciones tiene esta característica para la replicación vírica?
3. ¿En qué se diferencian la respuesta inmunitaria a la infección de la viruela de un individuo inmunológicamente virgen y la de un individuo vacunado? ¿Cuándo aparecen los anticuerpos en cada caso? ¿Qué fase o fases de la diseminación vírica se inhiben en cada caso?
4. ¿Qué características de la viruela facilitaron su eliminación?
5. El virus de la vaccinia se utiliza como vector para el desarrollo de vacunas híbridas. ¿Por qué el virus de la vaccinia es adecuado para esta función? ¿Qué agentes infecciosos serían adecuados para una vacuna híbrida con el virus de la vaccinia, y por qué motivo?
6. ¿En qué se parece la infección por el virus del molusco contagioso a la infección por el virus del papiloma humano?

(Véase https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0264410X13008839).

45: Parvovirus

Una niña de 6 años sufrió una infección respiratoria de origen vírico y posteriormente presentó un cuadro de palidez acusada, debilidad, cansancio y anemia grave debida a una crisis aplásica transitoria.

1. ¿Qué patología predisponente empeoró la enfermedad relativamente benigna de esta niña?
2. ¿Qué tipo celular es el huésped para este virus y qué determina este tropismo?
3. ¿Qué signos de la enfermedad aparecen tras la infección de un adulto? ¿Y tras la infección de un feto?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Parvovirus

Palabras clave

B19, quinta enfermedad, mejillas abofeteadas, crisis aplásica, crisis falciforme, abortos espontáneos.

Biología, virulencia y enfermedad

- Pequeño, cápside icosaédrica, genoma ADN monocatenario.
- Se debe replicar en células en crecimiento: células precursoras eritroides.
- Niños: eritema infeccioso (quinta enfermedad); fiebre elevada durante la viremia seguida posteriormente de un exantema.
- Individuos con anemia crónica: crisis aplásicas.
- Adultos: artralgias y artritis.
- Fetos: enfermedad relacionada con la anemia y fallecimiento (hidropesía fetal).

Epidemiología

- Transmitida por aerosoles, contacto directo.

Diagnóstico

- Sintomatología, confirmación por análisis del genoma mediante reacción en cadena de la polimerasa en sangre.

Tratamiento, prevención y control

- No existe tratamiento ni métodos de control.

Parvoviridae son los virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de menor tamaño. Su pequeño tamaño y su limitada dotación genética hacen que para replicarse sean más dependientes de la célula huésped o necesiten la presencia de otro virus adyuvante en mayor medida que ningún otro virus ADN. El parvovirus **B19** y el **bocavirus** provocan enfermedades en el ser humano, y los virus adenoasociados (VAA) se utilizan para terapia de sustitución génica.

Normalmente, el B19 provoca el **eritema infeccioso** o **quinta enfermedad,** una enfermedad exantematosa febril leve que afecta a los niños. Este último nombre lo recibe debido a que constituía el quinto de los exantemas de la infancia (los cuatro primeros eran varicela, rubéola, roséola y sarampión). El B19 también causa episodios de **crisis aplásica en pacientes con anemia hemolítica crónica** y provoca **poliartritis aguda** en los adultos. La infección de un feto durante la gestación puede causar hidropesía fetal y aborto. Los **bocavirus** son virus descubiertos recientemente que pueden producir enfermedad respiratoria aguda, que en los niños pequeños puede ser grave.

Otros parvovirus, como el RA-1 (aislado a partir de un sujeto aquejado de artritis reumatoide) y el PARV4, pueden provocar síntomas virales inespecíficos y no se analizarán con más detalle. Los parvovirus felinos y caninos no afectan al ser humano, y en los animales se pueden prevenir mediante la vacunación.

Los **VAA** pertenecen al género *Dependovirus*. Por lo general suelen infectar al ser humano, pero se multiplican solamente con la ayuda de un segundo virus «adyuvante», normalmente un adenovirus. Los dependovirus no provocan enfermedades ni modifican la infección causada por los virus adyuvantes. Estas propiedades, junto con la tendencia de los VAA a integrarse en el cromosoma del huésped, han convertido a los VAA genéticamente modificados en candidatos excelentes para la **terapia de sustitución génica.**

Estructura y replicación

Los parvovirus son extremadamente pequeños (18 a 26 nm de diámetro) y poseen una cápside icosaédrica carente de envoltura (fig. 45.1 y cuadro 45.1). El genoma del virus B19 se compone de una molécula de ADN monocatenario lineal con un peso molecular de 1,5 a 1,8 × 10^6 Da (5.500 bases de longitud) (cuadro 45.2). Los viriones contienen cadenas de ADN positivas o negativas que son empaquetadas en ellos por separado. El genoma codifica tres proteínas estructurales y dos proteínas principales no estructurales. A diferencia de los virus ADN de mayor tamaño, los parvovirus deben infectar células activas mitóticamente, ya que no codifican elementos para estimular el crecimiento celular o una polimerasa. Solamente se conoce la existencia de un serotipo de B19.



FIG. 45.1 Imagen de microscopio electrónico de un parvovirus. Los parvovirus son virus sin envoltura de pequeño tamaño (18 a 26 nm) que contienen ADN monocatenario. (Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia.)

Cuadro 45.1 Características propias de los parvovirus

Son los virus ADN más pequeños.
Cápside icosaédrica desnuda.
Genoma (sentido + o −) de ADN monocatenario.
Necesitan células en crecimiento (B19) o un virus adyuvante (dependovirus) para su replicación.

Cuadro 45.2 Genoma del parvovirus

Genoma lineal de ADN monocatenario.
Longitud aproximada de 5,5 kilobases.
Cadenas positivas y negativas encapsuladas en viriones B19 distintos.
Los extremos del genoma poseen repeticiones invertidas que se hibridan para formar bucles en forma de horquilla y un cebador para la síntesis de ADN.
Regiones independientes que codifican para proteínas no estructurales y estructurales.

Los virus B19 se replican en células en mitosis activa, preferentemente de la estirpe eritroide, como células jóvenes de médula ósea humana, células eritroides de hígado fetal y células de leucemia eritroide (fig. 45.2). Tras su unión al antígeno eritrocitario del grupo sanguíneo P (globósido) y su internalización, la cápsula se desprende del virión y el genoma de ADN monocatenario se introduce en el núcleo. La síntesis de una cadena complementaria de ADN exige la presencia de factores que solamente existen durante la fase S del ciclo de crecimiento celular y de ADN polimerasas celulares.

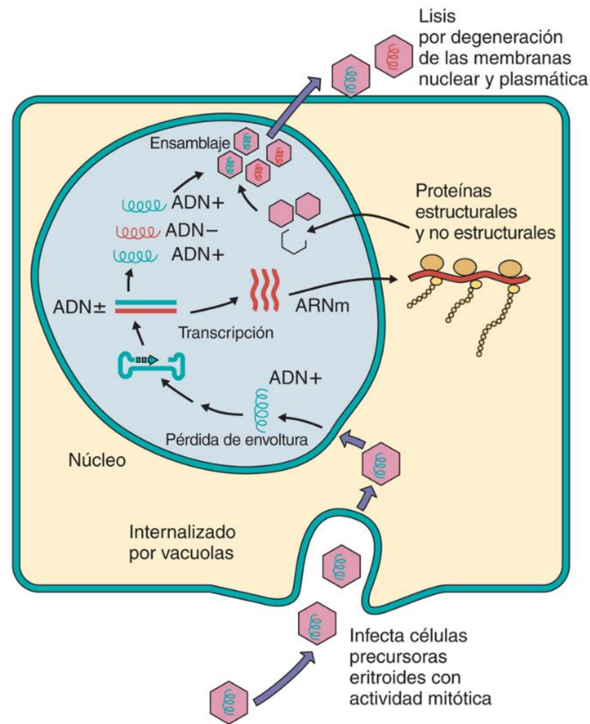


FIG. 45.2 Hipótesis de replicación de un parvovirus (B19) basada en la información obtenida de virus parecidos (virus minúsculo del ratón). El parvovirus internalizado transmite su genoma al núcleo, donde el ADN monocatenario (positivo o negativo) se convierte en ADN bicatenario mediante los factores del huésped y ADN polimerasas que solamente existen en las células en crecimiento. La transcripción, la replicación y el ensamblaje tienen lugar en el núcleo. El virus se libera por lisis celular.

La transcripción y la replicación requieren la conversión del genoma de ADN monocatenario del virión en una molécula bicatenaria. Las secuencias con repeticiones invertidas de ADN localizadas en ambos extremos del genoma se doblan sobre sí mismas y se hibridan con el genoma para crear un cebador para la polimerasa celular de ADN. De este modo se genera una cadena complementaria y se replica el genoma del virión. Las dos proteínas principales no estructurales y las proteínas estructurales de la cápside VP1 y VP2 se sintetizan en el citoplasma y las proteínas estructurales vuelven al núcleo para el ensamblaje del virión. La proteína VP2 se degrada en una fase posterior para formar la proteína VP3. Las membranas nucleares y citoplasmáticas degeneran y el virus se libera tras la lisis celular.

Patogenia e inmunidad

El B19 tiene como objetivo las células precursoras eritroides, para las cuales es citolítico (cuadro 45.3). La enfermedad asociada al B19 está condicionada por la destrucción directa de estas células y la respuesta inmunitaria subsiguiente a la infección (exantema y artralgia). La inmunopatogenia de las infecciones producidas por el virus B19 y el virus de la rubéola son similares; las dos cursan con inmunocomplejos con viriones, por lo que ambas causan exantema y artralgia en los adultos.

Cuadro 45.3 Mecanismos patógenos del parvovirus B19

Se transmite por las secreciones **respiratorias** y **orales.**
Infecta células precursoras eritroides de la médula ósea **con actividad mitótica,** y provoca una infección lítica.
Provoca una gran **viremia** y puede **atravesar la placenta.**
Los **anticuerpos** son importantes para la curación y la profilaxis.
Causa una enfermedad bifásica:

La fase inicial está relacionada con la viremia:

Síntomas similares a la gripe y diseminación del virus.

La fase tardía está relacionada con la respuesta inmunitaria:

Complejos inmunitarios de anticuerpos y viriones circulantes, que no fijan el complemento.
Exantema maculopapuloso eritematoso, artralgias y artritis.

El agotamiento de las células precursoras eritroides y la desestabilización de los eritrocitos desencadenan una **crisis aplásica en los individuos con anemia crónica y causan hidropesía fetal en el feto.**

Algunos estudios realizados en voluntarios sugieren que el virus B19 empieza a replicarse en la nasofaringe y las vías respiratorias superiores, y después se extiende por viremia a la médula ósea y a cualquier otra localización, donde se multiplica y destruye las células precursoras eritroides (fig. 45.3). Los bocavirus también inician la infección en las vías respiratorias, donde se replican en el epitelio respiratorio y producen enfermedad.

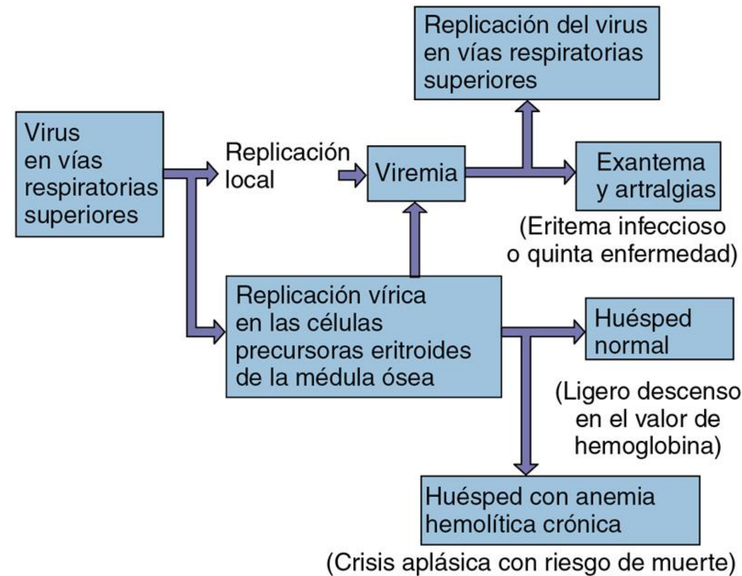


FIG. 45.3 Mecanismo de diseminación del parvovirus en el interior del organismo.

La enfermedad por los virus B19 presenta una **evolución bifásica.** *La fase febril inicial es la fase infecciosa.* En esta etapa, la producción de eritrocitos se detiene aproximadamente durante 1 semana debido a la muerte de las células precursoras provocada por el virus. Transcurridos 8 días desde el comienzo de la infección se produce una abundante viremia acompañada de síntomas inespecíficos semejantes a los de la gripe. Con las secreciones orales y respiratorias se desprenden, igualmente, grandes cantidades de virus. Los anticuerpos detienen la viremia y son importantes para la resolución de la enfermedad, pero también participan en la aparición de los síntomas.

La segunda fase sintomática está mediada por el sistema inmunitario. El exantema y la artralgia observados en esta fase coinciden con la aparición de anticuerpos específicos para el virus, la desaparición de virus B19 detectable y la formación de complejos inmunitarios.

Los sujetos con anemia hemolítica crónica (p. ej., anemia drepanocítica) e infectados por el B19 corren el riesgo de padecer una reticulocitopenia potencialmente mortal que se denomina **crisis aplásica.** La reticulocitopenia es el resultado de la combinación del agotamiento por parte del B19 de los precursores de los eritrocitos y de la disminución de la duración de la vida de los eritrocitos provocada por la anemia subyacente.

Epidemiología

Alrededor de un 65% de la población adulta ha sufrido una infección por el B19 a la edad de 40 años (cuadro 45.4). El eritema infeccioso es más habitual en niños y adolescentes de 4 a 15 años, los cuales constituyen una fuente de contagio. En los adultos es más probable que aparezcan artritis y artralgias.

Cuadro 45.4 Epidemiología de la infección por parvovirus B19

Factores de la enfermedad/víricos

La cápside del virus es resistente a la inactivación.
Un período contagioso precede a los síntomas.
El virus atraviesa la placenta e infecta al feto.

Transmisión

Transmisión a través de gotículas respiratorias.

¿Quién corre riesgos?

Niños, en especial en edad de escuela primaria: eritema infeccioso (quinta enfermedad).
Padres de niños infectados por el B19.
Mujeres embarazadas: infección fetal y enfermedad.
Individuos con anemia crónica: crisis aplásica.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
El eritema infeccioso es más habitual al final del invierno y en primavera.

Métodos de control

No existen métodos de control.

El virus se transmite a través de gotitas respiratorias y secreciones orales antes del inicio del exantema. La enfermedad suele darse a finales del invierno y en la primavera. También se ha descrito la transmisión parenteral del virus mediante concentrados de factores de coagulación de la sangre.

Los bocavirus presentan una distribución mundial y provocan enfermedades en los niños menores de 2 años. Los virus se transmiten en las secreciones respiratorias, pero también pueden aislarse en las heces.

Enfermedades clínicas

El virus B19, como se ha indicado anteriormente, es el agente etiológico del eritema infeccioso (quinta enfermedad) (cuadro 45.5). La enfermedad cursa con un período prodrómico inadvertido de 7 a 10 días durante el cual el paciente puede contagiar la enfermedad. La infección del huésped normal puede finalizar sin que aparezca ningún síntoma manifiesto, pero también puede provocar fiebre y síntomas inespecíficos (p. ej., secreción nasal, faringodinia, escalofríos, malestar, mialgias, cefalea), así como un ligero descenso de los valores de hemoglobina (fig. 45.4). Este período va seguido por un **exantema característico de las mejillas, que parecen haber sido abofeteadas.** El exantema suele extenderse en una fase posterior, especialmente a zonas de piel descubierta como brazos y piernas (fig. 45.5), y persiste durante 1 o 2 semanas (caso clínico 45.1).

Cuadro 45.5 Consecuencias clínicas de la infección por parvovirus (B19)

Enfermedad moderada similar a la gripe (fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, malestar).
Eritema infeccioso (quinta enfermedad).
Crisis aplásica en individuos con anemia crónica.
Artropatía (poliartritis: síntomas en varias articulaciones).
Riesgo de aborto espontáneo **(hidropesía fetal),** porque el virus B19 atraviesa la placenta y provoca un cuadro relacionado con la anemia, pero no anomalías congénitas.

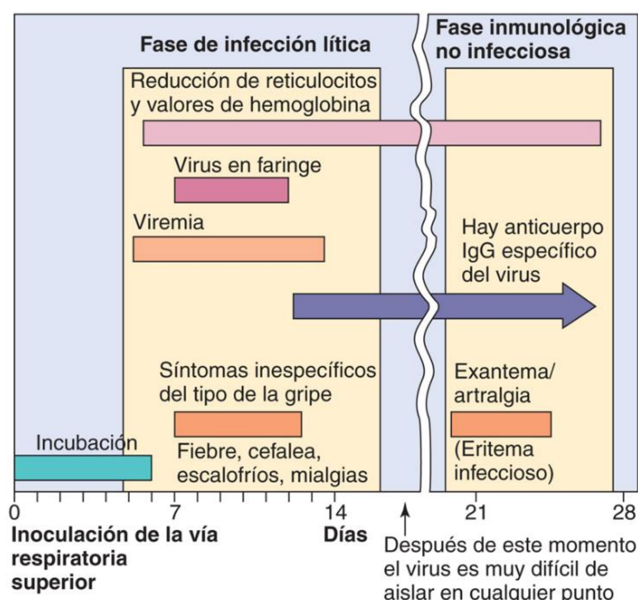


FIG. 45.4 Evolución temporal de una infección por parvovirus (B19). El B19 provoca una enfermedad bifásica: en primer lugar, una fase inicial de infección lítica caracterizada por fiebre y síntomas parecidos a la gripe; posteriormente, una fase inmunológica no infecciosa caracterizada por exantema y artralgia. *IgG,* inmunoglobulina G.



FIG. 45.5 El aspecto de «mejillas abofeteadas» es típico del exantema del eritema infeccioso. (De Hart, C.A., Broadhead, R.L., 1992. *A Color Atlas of Pediatric Infectious Diseases.* Wolfe, London, UK.)

Caso clínico 45.1 Infección por B19 en el receptor de un trasplante

En los individuos inmunodeprimidos se produce una anemia persistente, en lugar de transitoria, cuando se infectan por el parvovirus B19. Un caso de este tipo fue publicado por Pamidi y cols. (*Transplantation* 69:2666-2669, 2000). Tras 1 año de tratamiento inmunodepresor (micofenolato mofetilo, prednisona y tacrolimús) en relación con un trasplante renal, un hombre de 46 años desarrolló disnea, mareo y fatiga durante el ejercicio. Las pruebas de laboratorio confirmaron la anemia. El análisis de la médula ósea demostró una hiperplasia eritroide con predominio de eritroblastos inmaduros. Se pudieron encontrar proeritroblastos con un citoplasma muy basófilo e inclusiones intranucleares que fueron positivas en la inmunohistoquímica para el antígeno del B19. El paciente recibió 16 concentrados de eritrocitos en 6 semanas y la anemia persistió. La serología indicaba existencia de anticuerpos IgM (1:10) contra el B19, pero los anticuerpos IgG eran insignificantes. El tratamiento con IgG por vía intravenosa durante 5 días consiguió una mejoría importante. El tratamiento inmunodepresor en este paciente impidió el cambio de clase a una respuesta de anticuerpos IgG y la expansión por la ausencia de linfocitos T cooperadores. La resolución de la infección por este parvovirus encapsulado depende de que exista una enérgica respuesta de anticuerpos, y si esta no se produce, no se consigue resolver la anemia transitoria normal secundaria a la replicación vírica dentro de los precursores eritroides.

La infección por B19 en los adultos provoca poliartritis (acompañada o no de un exantema), que puede mantenerse durante varias semanas, meses o, incluso, un período más prolongado. Predominan las artritis de manos, muñecas, rodillas y tobillos. El exantema puede preceder a la artritis, aunque con frecuencia no sea así. La infección por B19 en pacientes inmunodeprimidos puede originar una enfermedad crónica.

La complicación más grave de la infección por parvovirus es la crisis aplásica que afecta a pacientes con anemia hemolítica crónica (p. ej., anemia drepanocítica). La infección de estos sujetos provoca una reducción transitoria de la eritropoyesis en la médula ósea. La reducción da lugar a una reticulocitopenia transitoria que durará entre 7 y 10 días, y a un descenso del valor de hemoglobina. La crisis aplásica se acompaña de fiebre y síntomas inespecíficos, como malestar, mialgias, escalofríos y prurito. Igualmente, se puede observar un exantema maculopapular con artralgia y algunas inflamaciones articulares.

La infección por B19 de una madre seronegativa aumenta el riesgo de muerte fetal. El virus puede infectar al feto y destruir sus precursores eritrocitarios, lo que origina anemia, edema, hipoxia e insuficiencia cardíaca congestiva **(hidropesía fetal).** Con frecuencia, la infección de una mujer embarazada seropositiva no tiene ningún efecto nocivo para el feto. No se ha demostrado que el B19 provoque anomalías congénitas (cuadro 45.6; v. cuadro 45.5).

Cuadro 45.6 Resumen clínico

Un paciente de 10 años es remitido a consulta con antecedentes de 5 días de duración de un proceso seudogripal (cefalea, fiebre, mialgias, cansancio), y 1 semana después presenta un exantema de color rojo intenso en las mejillas y un exantema en «encaje» más tenue sobre el tronco y las extremidades.

Los bocavirus pueden producir enfermedades respiratorias agudas leves o graves. Los cuadros más graves se producen en los niños menores de 2 años, que pueden presentar bronquiolitis con sibilancias y con una viremia que se extiende durante un período prolongado pasada la enfermedad. Se ha descrito un caso mortal de bronquiolitis por bocavirus.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico del eritema infeccioso suele basarse en su presentación clínica. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de la enfermedad provocada por el B19 requiere la detección de inmunoglobulina (Ig) M específica o ADN vírico (p. ej., para distinguir el exantema del B19 del de la rubéola en una mujer gestante). Se han comercializado análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas para la IgM y la IgG del B19. La reacción en cadena de la polimerasa constituye un método muy sensible para detectar el genoma del B19 y de los bocavirus en muestras clínicas. No se suele aislar el virus.

Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento antiviral concreto ni medios de control de la infección. Se han diseñado vacunas contra la parvovirosis del perro y del gato.

Bibliografía

Allander T. Human bocavirus. *J Clin Virol*. 2008;41:29–33.

Berns KI. Parvovirus replication. *Microbiol Rev*. 1990;54:316–329.

Brown KE. The expanding range of parvoviruses which infect humans. *Rev Med Virol*. 2010;20:231–244.

CDC Parvoviruses B19. https://www.cdc.gov/parvovirusb19/fifth-disease.html. [fecha última consulta: 28 de julio de 2018].

Cennimo DJ, Dieudonne, A. Parvovirus B19 Infection. http://emedicine.medscape.com/article/961063-overview. [fecha última consulta: 4 de noviembre de 2014].

Chorba T, Coccia P, Holman RC, et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). *J Infect Dis*. 1986;154:383–393.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

Flint SJ, Racaniello VR et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Flower B, MacMahon E. Erythrovirus B19 infection. Medicine. 45:12, 772-776.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Matthews PC, Malik A, Simmons R, Sharp C, Simmonds P, Klenerman P. PARV4: An emerging tetraparvovirus. *PLoS Pathog*. 2014;10(5): e1004036. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004036.

Naides SJ, Scharosch LL, Foto F, et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1297–1309.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.

Ursic T, et al. Human bocavirus as the cause of a life-threatening infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1179–1181.

Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Eng J Med*. 2004;350:586–597.

Estudio de un caso y preguntas

La señora Doe llevó a su hija al pediatra a causa de un exantema. La cara de la niña tenía el aspecto de haber sido abofeteada, y no presentaba fiebre ni ningún otro síntoma aparente. Cuando le preguntaron, la señora Doe dijo que su hija había tenido un cuadro catarral leve durante las últimas 2 semanas, y que a ella le dolían las articulaciones más de lo habitual y se encontraba muy cansada.

1. ¿Qué características de este caso indican una etiología por parvovirus B19?
2. En el momento de la presentación, ¿la niña era contagiosa? Si no es así, ¿cuándo había sido contagiosa?
3. ¿Qué provocó los síntomas?
4. ¿Existía alguna relación entre los síntomas de la madre y los de la hija?
5. ¿Qué posible cuadro subyacente habría constituido un mayor riesgo de enfermedad grave para la hija tras una infección por B19? ¿Y para la madre?
6. ¿Por qué la cuarentena es un método poco eficaz para limitar la difusión del parvovirus B19?

46: Picornavirus

Un lactante de 9 días de vida con aspecto de padecer un cuadro séptico febril desarrolló un síndrome de disfunción orgánica multisistémica con hepatitis, meningoencefalitis, miocarditis y neumonía. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaba una concentración de glucosa normal y no existían infiltrados de neutrófilos. Ante la sospecha de una infección congénita por el virus del herpes simple (VHS) se inició tratamiento con aciclovir. El análisis del genoma (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR] y PCR con transcriptasa inversa) del LCR no detectó el VHS sino un enterovirus, que posteriormente fue identificado como un echovirus 11. Varios días antes la madre había sufrido un cuadro febril y catarral leve.

1. ¿Cómo se infectó el lactante?
2. ¿Cómo facilita la estructura vírica la diseminación del virus en el organismo y la transmisión a otras personas?
3. ¿Qué tipo de inmunidad es protectora ante este virus? ¿Por qué el lactante no estaba protegido?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Picornavirus

Palabras clave

Polio: parálisis flácida, enfermedad mayor y menor, fecal-oral.
Virus Coxsackie A: enfermedades vesiculares, meningitis; virus Coxsackie B (de *body*): pleurodinia, miocarditis.
Otros echovirus y enterovirus: como los virus Coxsackie y de la hepatitis A.
Rinovirus: resfriado común, lábiles a ácidos, no se replican por encima de 33 °C.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño pequeño, cápside icosaédrica, genoma ARN positivo con proteína terminal.
- El genoma es suficiente para la infección.
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replican en el citoplasma.

Enterovirus

- Enfermedad debida a la infección lítica de tejidos diana importantes.
- Virus con cápside resistentes a la inactivación.
- La replicación inicial puede tener lugar en el aparato respiratorio, la mucosa faríngea o el tubo digestivo, aunque no causa enfermedad entérica.
- Polio: infección citolítica de motoneuronas del asta anterior y del tronco del encéfalo, parálisis.
- Virus Coxsackie A: herpangina, enfermedad mano-pie-boca, resfriado común, meningitis.
- Virus Coxsackie B: pleurodinia, miocarditis neonatal, diabetes de tipo 1.
- Echovirus: igual que los virus Coxsackie.
- Parechovirus: igual que los virus Coxsackie, causa importante de sepsis y meningitis víricas neonatales.

Hepatovirus: virus de la hepatitis A[a]

- Propiedades similares a las de los enterovirus.
- Virus de seres humanos.
- La enfermedad hepática se debe a la respuesta inmunitaria.

Rinovirus

- Lábiles a ácidos, no pueden replicarse a temperatura corporal.
- Se limitan a las vías respiratorias superiores.
- Resfriado común.

Epidemiología

- Los enterovirus se transmiten por la ruta fecal-oral y por aerosoles.
- Los rinovirus se transmiten mediante aerosoles y por contacto.

Diagnóstico

- Inmunoanálisis (ELISA) o análisis del genoma mediante RT-PCR en sangre, LCR u otras muestras relevantes.

Tratamiento, prevención y control

- Vacunas contra la poliomielitis (VPO y VPI).

---

[a] El virus de la hepatitis A se analiza en el capítulo 55.
ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *LCR*, líquido cefalorraquídeo; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; *VPI*, vacuna de la poliomielitis inactivada; *VPO*, vacuna de la poliomielitis oral.

La familia Picornaviridae constituye una de las familias más extensas de virus e incluye algunos de los virus humanos y animales más importantes (cuadro 46.1). Como su nombre indica, se trata de virus de **pequeño tamaño *(pico)*** con ácido ribonucleico **(ARN)** y una estructura de **cápside desnuda.** La familia engloba más de 230 miembros divididos en cinco géneros: *Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus* (virus de la hepatitis A; v. cap. 55), *Cardiovirus* y *Aphthovirus*. Los enterovirus se distinguen de los rinovirus por la estabilidad de la cápside a pH 3, la temperatura idónea de crecimiento, la forma de transmisión y las enfermedades que provocan (cuadro 46.2).

Cuadro 46.1 Picornaviridae

Enterovirus:

Poliovirus de los tipos 1, 2 y 3
Virus Coxsackie A, 24 tipos
Virus Coxsackie B, 6 tipos
Echovirus[a], 34 tipos
Parechovirus, 16 tipos
Enterovirus 4

Hepatovirus:

Virus de la hepatitis A

Rinovirus: >100 tipos
Cardiovirus
Aftovirus

---

[a] Virus ***e**nteric **c**ytopathic **h**uman **o**rphan.*

Cuadro 46.2 Propiedades exclusivas de los picornavirus humanos

El virión es una cápside **desnuda, pequeña** (25 a 30 nm) e **icosaédrica** que envuelve un genoma ARN positivo monocatenario.
Los enterovirus son resistentes a pH de 3 a 9, detergentes, tratamientos moderados de aguas residuales y calor.
Los rinovirus son lábiles a pH ácido; su temperatura idónea de crecimiento es 33 °C.
El genoma es un ARNm.
El genoma desnudo basta para la infección.
El virus se replica en el citoplasma.
El ARN vírico se traduce en una **poliproteína** que después se escindirá en proteínas enzimáticas y estructurales.
La mayoría de virus son **citolíticos.**

ARNm, ácido ribonucleico mensajero.

Existen al menos 90 serotipos de enterovirus humanos, los cuales pertenecen a los poliovirus, los virus Coxsackie del grupo A o B, los echovirus, los parechovirus o los virus descubiertos más recientemente, los enterovirus numerados (p. ej., enterovirus D68). Un serotipo específico de enterovirus puede provocar diversos síndromes patológicos distintos. De igual modo, varios serotipos distintos pueden causar una misma enfermedad dependiendo de cuál sea el tejido diana afectado.

Las cápsides de los enterovirus son *muy resistentes a las condiciones ambientales más adversas* (como los sistemas de tratamiento de aguas residuales) y a las imperantes en el tubo digestivo, lo que facilita su transmisión por la vía fecal-oral. Sin embargo, aunque pueden iniciar la infección en el tubo digestivo, los enterovirus rara vez provocan una enfermedad entérica. De hecho, casi todas las infecciones causadas por estos patógenos suelen ser asintomáticas. Los picornavirus más conocidos y mejor estudiados son los poliovirus, de los que existen tres serotipos.

Los **virus Coxsackie** se denominan así por el nombre de la ciudad de Coxsackie (Nueva York, Estados Unidos), donde se aislaron por primera vez. Se dividen en dos grupos, A y B, basándose en ciertas diferencias biológicas y antigénicas; y se subdividen en serotipos numéricos debido a otras diferencias antigénicas adicionales.

El nombre de **echovirus** se deriva de ***e****nteric* ***c****ytopathic* ***h****uman* ***o****rphan,* puesto que inicialmente se desconocía qué enfermedad se asociaba con estos patógenos. Se pensó que los parechovirus eran echovirus. Los enterovirus aislados a partir del año 1967 se han distinguido mediante números.

Los **rinovirus** humanos abarcan por lo menos 100 serotipos y constituyen la causa principal del resfriado común. Son *sensibles al pH ácido y se replican con dificultad a temperaturas superiores a 33* °C. Esta sensibilidad suele limitar a los rinovirus a infecciones de las vías respiratorias superiores.

Estructura

La cadena positiva de ARN de los picornavirus está rodeada de una **cápside icosaédrica** de aproximadamente 30 nm de diámetro. La cápside icosaédrica posee 12 vértices pentaméricos, cada uno de los cuales se compone de cinco unidades protoméricas de naturaleza proteica. Los protómeros constan de cuatro polipéptidos de virión (VP1 a VP4). Los polipéptidos VP2 y VP4 proceden de la escisión de un precursor, el VP0. El VP4 confiere solidez a la estructura del virión, pero no se genera hasta que el genoma se ha incorporado a la cápside. Esta proteína se desprende como consecuencia de la unión del virus al receptor celular. Las cápsides son estables en presencia de calor y detergentes, y salvo el caso de los rinovirus, también son estables en medio ácido. La estructura de la cápside es tan regular que con frecuencia se forman paracristales de viriones en las células infectadas (figs. 46.1 y 46.2).

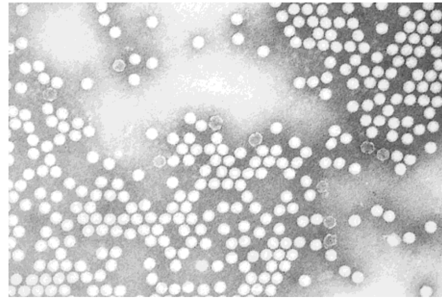


FIG. 46.1 Imagen de microscopio electrónico de un poliovirus. (Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia.)

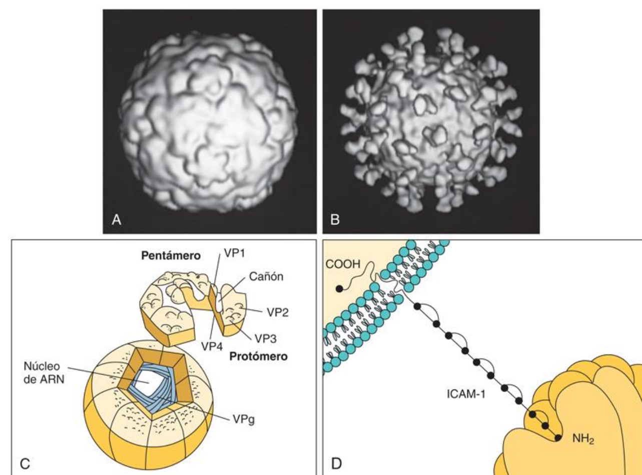


FIG. 46.2 (A) Reconstrucción por ordenador de la imagen de microscopia crioelectrónica del rinovirus 16 humano. (B) Reconstrucción por ordenador de la imagen de microscopia crioelectrónica de la interacción de una forma soluble de la molécula de adhesión intercelular 1 *(ICAM-1)* con el rinovirus humano 16. Nota: existe una molécula de ICAM-1 por cada capsómero. (C) Estructura del rinovirus humano. (D) La unión de la molécula ICAM-1 al interior del cañón del virión desencadena la apertura de la cápside para liberar el genoma en la célula. *ARN,* ácido ribonucleico; *VP1, 2, 3, 4,* proteína vírica 1, 2, 3, 4; VPg, proteína vírica relacionada con el genoma. (A y B, Por cortesía de Tim Baker, Purdue University, West Lafayette, Indiana.)

El **genoma de los picornavirus se parece al ARN mensajero (ARNm)** (fig. 46.3). El genoma se compone de una molécula monocatenaria de ARN positivo de aproximadamente 7.200 a 8.450 bases. Posee una secuencia poli-A (poliadenosina) en el extremo 3' y una pequeña proteína, VPg (proteína vírica ligada al genoma; 22-24 aminoácidos), unida al extremo 5'. La secuencia poli-A potencia la infectividad del ARN, mientras que la VPg puede desempeñar una función clave en el empaquetamiento del genoma en la cápside y el inicio de la síntesis del ARN vírico. *El genoma desnudo del picornavirus basta para infectar una célula si es microinyectado en esta.*

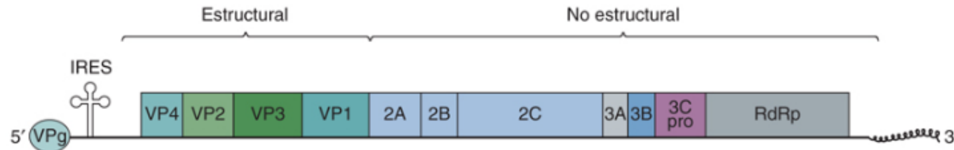


FIG. 46.3 Estructura del genoma del picornavirus. El genoma (7.200 a 8.400 bases) se traduce en una proteína que es escindida por proteasas codificadas por el virus en proteínas independientes. *Genes virales: VP1, 2, 3, 4,* proteínas de la cápside 1, 2, 3, 4; *2A* escinde eIF4g para inhibir la síntesis de proteínas del huésped; *2B, 2C, 3A, 3B* generan proteínas formadoras de vesículas que se unen a la membrana y facilitan la replicación; *3B* también codifica proteínas relacionadas con el genoma (VPg); *3Cpro,* proteasa; *RdRp,* ARN polimerasa dependiente de ARN. (Modificada de Whitton, J.L., Cornell, C.T., Feuer, R., 2005. Host and virus determinants of picornavirus pathogenesis and tropism. *Nat Rev Microbiol* 3:765-776.)

Replicación

La especificidad de la interacción entre los picornavirus y los receptores celulares es el principal determinante de su tropismo tisular y la enfermedad asociada a este grupo de patógenos (v. fig. 36.12). Las proteínas VP1 situadas en los vértices del virión contienen una estructura en forma de cañón a la que se une el receptor. El punto de unión está protegido de la neutralización por anticuerpos. El pleconaril y otros compuestos antivirales similares contienen un grupo 3-metilisoxazol que se une a la base de este cañón y altera su conformación para impedir que el virus se desprenda de su cápside.

Los picornavirus se pueden clasificar en función de su especificidad de receptor de superficie celular. Los receptores de los poliovirus, algunos virus Coxsackie y los rinovirus pertenecen a la superfamilia proteica de las inmunoglobulinas. Por lo menos el 80% de los rinovirus y varios tipos de virus Coxsackie se unen a la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que se expresa en las células epiteliales, los fibroblastos y las células endoteliales. Algunos virus Coxsackie, echovirus y otros enterovirus se unen al factor de aceleración de descomposición (CD55), y los virus Coxsackie comparten un receptor con los adenovirus. Los poliovirus se unen a una molécula diferente (PVR/CD155) que remeda el receptor del VHS. El receptor de los poliovirus está presente en un gran número de tipos de células humanas, pero no todas estas células toleran la replicación de estos agentes.

Tras la unión al receptor, la proteína VP4 se desprende y el virión se debilita. A continuación se inyecta el genoma directamente a través de la membrana por un canal creado por la proteína VP1 en uno de los vértices del virión. El genoma se une directamente a los ribosomas a pesar de la ausencia de una estructura de cabeza en el extremo 5'. Los ribosomas reconocen un bucle interno exclusivo del ARN del genoma (sitio de entrada ribosómica interna), que también se encuentra presente en algunos ARNm celulares. Después de 10 o 15 minutos desde el comienzo de la infección, se sintetiza una **poliproteína** que contiene todas las secuencias proteicas del virus. Esta poliproteína es degradada por las proteasas víricas que codifica. La ARN polimerasa vírica dependiente de ARN crea un molde de ARN de cadena negativa a partir de la cual se pueden sintetizar nuevas moléculas de ARNm/genoma. La cantidad de ARNm vírico presente en el interior de la célula aumenta rápidamente y puede alcanzar 400.000 moléculas de ARN vírico por célula.

El genoma codifica una poliproteína que se escinde por proteólisis para producir las proteínas enzimáticas y estructurales del virus (v. fig. 46.3). Además de las proteínas de la cápside y la VPg, los picornavirus codifican por lo menos dos proteasas y una ARN polimerasa dependiente de ARN.

La mayoría de los picornavirus inhibe la síntesis del ARN y de proteínas celulares durante la infección. Por ejemplo, la escisión de la proteína de 200.000 Da de unión a la cabeza del extremo (eIF4-G) del ribosoma por parte de una proteasa codificada por los poliovirus impide la unión de casi todas las moléculas de ARNm celular a los ribosomas. La inhibición de algunos factores de transcripción comporta la disminución de la síntesis de ARNm celular, mientras que los cambios de permeabilidad inducidos por los picornavirus reducen la capacidad del ARNm celular de unirse al ribosoma. Además, el ARNm vírico puede competir y superar al ARNm celular en la captación de factores necesarios para la síntesis proteica. Estas actividades participan en el efecto citopatológico del virus en la célula diana.

A medida que se replica y transcribe el genoma vírico, las proteínas estructurales VP0, VP1 y VP3 se escinden de la poliproteína por acción de una proteasa codificada por el virus, y se ensamblan en subunidades. Cinco **subunidades** se agrupan en **pentámeros,** y 12 **pentámeros** se unen para formar una **procápside.** Tras la inserción del genoma, la VP0 se divide en VP2 y VP4 para completar la **cápside.** Se pueden producir hasta 100.000 viriones por célula, los cuales se liberan como consecuencia de la lisis celular. Todo el ciclo de replicación puede durar solo 3-4 horas.

Enterovirus

Patogenia e inmunidad

En contra de lo que parece indicar su nombre, los enterovirus normalmente no provocan enfermedades entéricas, aunque se transmiten por vía fecal-oral. Las enfermedades que producen los enterovirus están determinadas principalmente por diferencias en su tropismo tisular, y por la capacidad citolítica de cada uno de ellos (fig. 46.4; cuadro 46.3). Las vías respiratorias superiores, la bucofaringe y el tubo digestivo son las vías de entrada de los enterovirus. Los viriones son insensibles al ácido del estómago, las proteasas y la bilis. El proceso de replicación vírica se inicia en la mucosa y el tejido linfoide de las amígdalas y la faringe, y posteriormente tiene lugar la infección de células M y de los linfocitos de las placas de Peyer, así como los enterocitos de la mucosa intestinal. El virus se disemina por medio de una viremia inicial a los tejidos diana que contienen el receptor, como las células reticuloendoteliales de los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, para después iniciar una segunda fase de replicación vírica que provoca una viremia secundaria y la aparición de sintomatología.

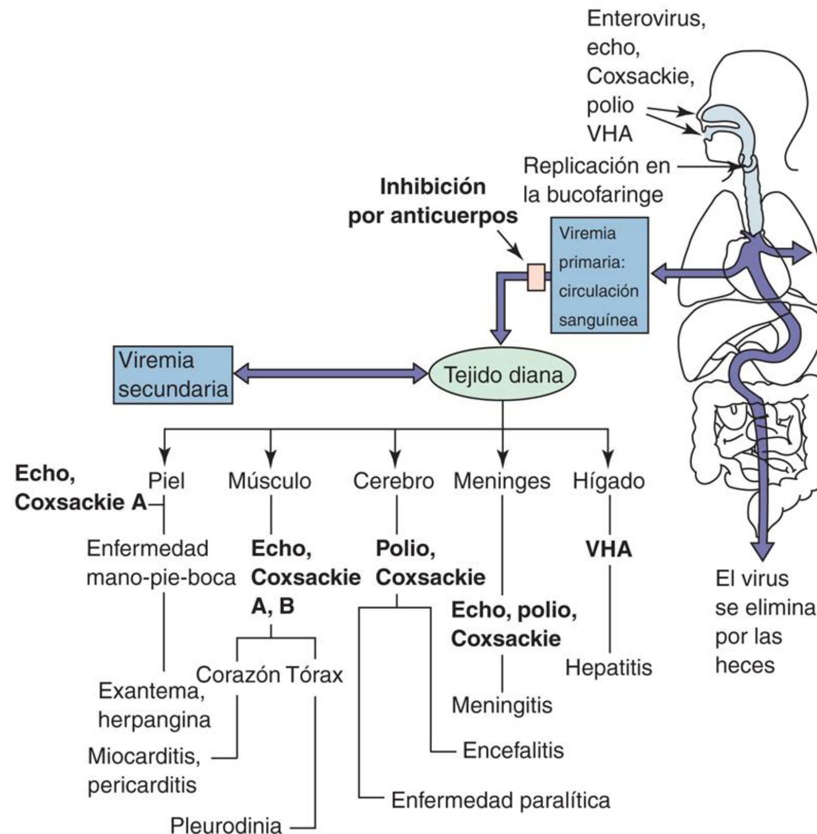


FIG. 46.4 Patogenia de la infección por enterovirus. El tejido diana infectado por el enterovirus determina la enfermedad predominante que provocará. *Coxsackie,* virus Coxsackie; *echo,* echovirus; *polio,* poliovirus; *VHA,* virus de la hepatitis A.

Cuadro 46.3 Mecanismos patógenos de los picornavirus

Los enterovirus entran por la bucofaringe, la mucosa intestinal o las vías respiratorias superiores, e infectan el tejido linfático subyacente; los rinovirus quedan restringidos a las vías respiratorias superiores.
En ausencia de anticuerpos séricos, los enterovirus se extienden por viremia hasta las células de algún tejido diana que contenga los receptores.
Los distintos picornavirus se unen a diferentes receptores, muchos de los cuales son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (es decir, la molécula de adhesión intercelular 1).
El tejido diana infectado determina la enfermedad que aparecerá.
Los efectos patológicos del virus son normalmente los responsables de la aparición de la enfermedad, más que los efectos inmunitarios.
La respuesta de secreción de anticuerpos es transitoria, pero puede evitar el inicio de la infección.
Los anticuerpos del suero bloquean la diseminación del virus hasta el tejido diana, lo que impide la enfermedad.
El enterovirus se elimina con las heces durante períodos prolongados.
Frecuentemente, la infección es asintomática o provoca una enfermedad moderada de tipo gripal o de las vías respiratorias superiores.

La mayoría de los enterovirus son citolíticos, se multiplican con rapidez y provocan lesiones directamente en la célula diana.

En el caso de los poliovirus, el virus logra acceder al cerebro tras haber infectado la musculatura esquelética y viajado a lo largo de los nervios que la inervan hasta alcanzar el cerebro, de forma semejante al virus de la rabia (v. cap. 50). El virus ejerce una acción citolítica en las neuronas motoras del asta anterior y el tronco encefálico. La localización y el número de células nerviosas destruidas por el virus determinan la extensión de la parálisis y también condicionan si otras neuronas pueden reinervar el músculo y recuperar la actividad y en qué momento. La pérdida combinada de neuronas en relación con la poliomielitis y el envejecimiento puede provocar parálisis en una fase ulterior de la vida, lo que se conoce como **síndrome pospoliomielítico.**

La diseminación del virus desde la bucofaringe, la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR) se puede detectar durante un breve período antes y durante los síntomas, mientras que la producción vírica y su eliminación desde el intestino puede durar 30 días o más, incluso en presencia de una respuesta inmunitaria humoral.

Los anticuerpos constituyen la respuesta inmunitaria principal a los enterovirus. La secreción de anticuerpos puede evitar el establecimiento inicial de la infección en la bucofaringe y el tubo digestivo, y los anticuerpos séricos impiden la diseminación virémica hasta el tejido diana y, por tanto, previenen la enfermedad. La evolución temporal de la producción humoral tras una infección con una vacuna atenuada se describe en la figura 46.10. La inmunidad celular no suele conferir protección contra esta infección, aunque puede participar en la resolución y la patogenia.

Epidemiología

Los enterovirus son patógenos restringidos al ser humano (cuadro 46.4). Como su nombre indica, estos virus se transmiten principalmente por la vía **fecal-oral.** Puede producirse una **diseminación asintomática** durante un período máximo de 1 mes que comporta la difusión del virus al entorno. Una higiene deficitaria y las condiciones de hacinamiento favorecen la diseminación del virus (fig. 46.5). La contaminación del agua corriente por aguas residuales puede ocasionar epidemias de enterovirus. Se han observado brotes de enfermedades enterovíricas en escuelas y guarderías infantiles, y el verano es la estación principal para la aparición de esta enfermedad. Los virus Coxsackie y los echovirus también se pueden transmitir a través de partículas aerosolizadas y causar infecciones de vías respiratorias.

Cuadro 46.4 Epidemiología de la infección por enterovirus

Factores de la enfermedad/víricos

- La naturaleza de la enfermedad guarda relación con el tipo específico de enterovirus.
- La gravedad de la enfermedad está relacionada con la edad del individuo.
- Frecuentemente la infección es asintomática con eliminación de virus.
- El virión es resistente a las condiciones del entorno (detergentes, ácido, desecación, tratamientos moderados de aguas residuales y calor).

Transmisión

- Vía fecal-oral: higiene deficitaria, pañales sucios (especialmente en guarderías).
- Ingestión de comida y agua contaminadas.
- Contacto con manos y fómites infectados.
- Inhalación de gotas de aerosoles infecciosas.

¿Quién corre riesgos?

- Niños pequeños: riesgo de poliomielitis (enfermedad asintomática o leve).
- Niños mayores y adultos: riesgo de poliomielitis (asintomática o enfermedad paralítica).
- Recién nacidos y neonatos: máximo riesgo de afección grave por virus Coxsackie, echovirus y enterovirus.

Geografía/estación

- Los virus tienen una distribución mundial; los poliovirus de tipo salvaje están prácticamente erradicados de la mayoría de los países gracias a los programas de vacunación.
- La enfermedad es más frecuente en verano.

Métodos de control

- Para la polio, se administra vacuna viva oral (VPO trivalente) o vacuna trivalente inactivada (VPI).
- Para los otros enterovirus no hay vacunas; una buena higiene limita su diseminación.

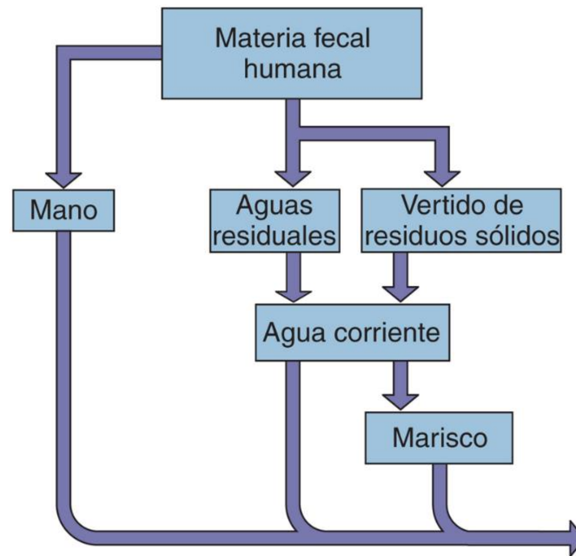


FIG. 46.5 Transmisión de los enterovirus. La estructura de la cápside es resistente a tratamientos moderados de aguas residuales, agua salada, detergentes y cambios de temperatura, lo que permite que estos virus se puedan transmitir por vía fecal-oral, así como a través de fómites y de las manos.

Los satisfactorios resultados obtenidos con las vacunas para la poliomielitis han logrado eliminar la cepa salvaje del virus de la poliomielitis en el hemisferio occidental (fig. 46.6), pero no en todo el mundo. La poliomielitis paralítica sigue siendo prevalente en Nigeria, Afganistán y Paquistán. La poliomielitis se ha propagado desde estos países a otros. Se produce un número pequeño, aunque significativo, de casos de poliomielitis asociados a la vacuna como resultado de mutaciones en el gen VP1 de alguna de las tres cepas, lo que restablece la neurovirulencia (poliovirus circulante derivado de la vacuna 2) del virus de la vacuna viva. Se teme que el poliovirus infeccioso permanezca en las aguas residuales durante períodos muy prolongados debido a la naturaleza resistente de los viriones, lo que extiende el riesgo de contacto y justifica la necesidad de programas de vacunación.

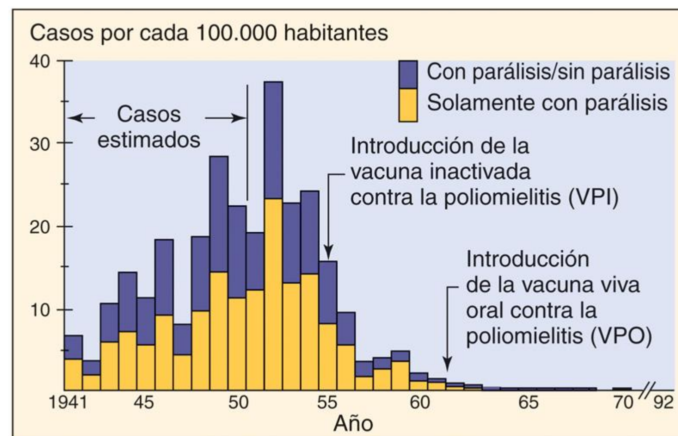


FIG. 46.6 Incidencia de la poliomielitis en Estados Unidos. En 1955 se introdujo una vacuna de virus de la poliomielitis inactivados (inactivada, VPI) y en 1961 y 1962 una vacuna basada en virus de la poliomielitis vivos (oral, VPO). La poliomielitis por virus de tipo salvaje se ha erradicado en Estados Unidos. (Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 1973. *Against Disease: 1972*. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.)

Los poliovirus se diseminan con una mayor frecuencia durante el verano y el otoño. Hubo una época en que la poliomielitis paralítica se consideró una enfermedad de la clase media debido a que las medidas higiénicas adecuadas retrasarían la exposición al virus hasta el final de la infancia, la adolescencia o la edad adulta, etapas en las que la infección producía los síntomas más graves. Generalmente, la infección al principio de la infancia provoca una enfermedad asintomática o muy leve.

Al igual que la infección por poliovirus, la enfermedad por el virus Coxsackie A suele ser más grave en los adultos que en los niños. Sin embargo, el virus Coxsackie B y algunos echovirus (especialmente el echovirus 11) pueden ser muy perjudiciales para los lactantes. En 2018 se consideró que enterovirus específicos fueron la causa de una incidencia elevada de mielitis flácida aguda similar a la enfermedad poliomielítica.

Enfermedades clínicas

Las enfermedades clínicas producidas por los enterovirus están determinadas por diversos factores, entre los que se incluyen: 1) el serotipo vírico; 2) la dosis infectante; 3) el tropismo tisular; 4) la vía de entrada; 5) la edad, el sexo y el estado de salud del paciente, y 6) el embarazo (tabla 46.1). El período de incubación de la enfermedad provocada por los enterovirus varía entre 1 y 35 días, dependiendo del virus, el tejido diana y la edad del individuo. Los virus que afectan a las regiones bucal y respiratoria son los que tienen los períodos de incubación más cortos.

Tabla 46.1

Resumen de las enfermedades clínicas provocadas por los principales grupos de enterovirus[a]

Síndrome	Aparición	Poliovirus	Virus Coxsackie A	Virus Coxsackie B	Echovirus/enterovirus[b]
Asintomático	Frecuente	+	+	+	+
Afección paralítica	Esporádica	+	+	+	+ (entero D68)
Encefalitis, meningitis	Brotes	+	+	+	+
Carditis	Esporádica		+	+	+
Enfermedad neonatal	Brotes			+	+
Pleurodinia	Brotes			+	
Herpangina	Frecuente		+		
Enfermedad mano-pie-boca	Frecuente		+		
Exantema	Frecuente		+	+	+
Conjuntivitis hemorrágica aguda	Epidemias		+		+ (entero 70)
Infecciones de las vías respiratorias	Frecuente	+	+	+	+
Fiebre indiferenciada	Frecuente	+	+	+	+
Diarrea, afección gastrointestinal	Infrecuente				+
Diabetes, pancreatitis	Infrecuente			+	
Orquitis	Infrecuente			+	

[a] Un miembro de esta familia causa esta enfermedad.

[b] Enterovirus 68 a 71+.

Infecciones por poliovirus

De los tres tipos de poliovirus, los poliovirus de tipo 1 son los agentes etiológicos del 85% de los casos de poliomielitis paralítica. La transformación de los virus vacunales atenuados del tipo 2 a virus virulentos puede dar lugar a una enfermedad asociada a la vacuna. Las infecciones por poliovirus salvajes son cada vez más infrecuentes gracias al éxito de las vacunas contra la poliomielitis (v. fig. 46.6). Sin embargo, se han descrito algunos casos de poliomielitis provocados por la vacuna, y todavía existen poblaciones sin vacunar que corren el riesgo de contraer una infección. Dependiendo de la evolución de la infección, los poliovirus pueden causar uno de los cuatro cuadros siguientes en los individuos no vacunados (fig. 46.7):

1. **Enfermedad asintomática,** que aparece cuando la infección vírica se limita a la bucofaringe y el intestino. Por lo menos el 90% de las infecciones por poliovirus se incluyen en esta categoría.
2. **Poliomielitis abortiva,** la **enfermedad menor,** que constituye una enfermedad febril inespecífica que aparece aproximadamente en el 5% de los individuos infectados. En estos aparece fiebre, cefalea, malestar, dolor de garganta y vómitos a los 3-4 días de la exposición.
3. **Poliomielitis no paralítica** o **meningitis aséptica,** que afecta a una proporción comprendida entre el 1 y el 2% de los pacientes infectados por el poliovirus. En esta entidad, el virus progresa hasta el sistema nervioso central y las meninges y provoca dolor de espalda y espasmos musculares, además de los síntomas de la enfermedad menor.
4. **Poliomielitis paralítica,** o **enfermedad mayor,** que aparece en un 0,1-2% de los individuos infectados por poliovirus y representa el cuadro más grave. Aparece a lo largo de los 3 o 4 días posteriores a la resolución de la enfermedad menor, por lo que se trata de una enfermedad bifásica. En esta enfermedad, el virus se disemina desde la sangre hasta las células del asta anterior de la médula espinal y la corteza motora cerebral. La gravedad de la parálisis estaría determinada por la magnitud de la infección neuronal y de la identidad de las neuronas afectadas. La **poliomielitis paralítica** se caracteriza por una parálisis flácida asimétrica sin pérdida sensorial. El grado de parálisis es variable, y puede afectar solamente a un grupo de músculos (p. ej., una pierna) o bien provocar una parálisis flácida completa de las cuatro extremidades. La parálisis puede progresar durante los primeros días para después alcanzar una recuperación completa, una parálisis residual o la muerte. La mayoría de las recuperaciones tienen lugar en un plazo de 6 meses, aunque a veces se llegan a necesitar hasta 2 años para una remisión completa.

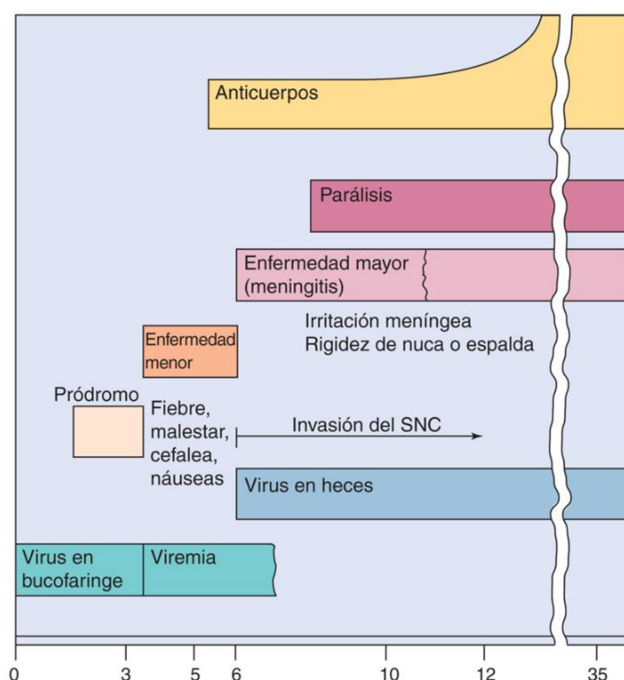


FIG. 46.7 Evolución de la infección por poliovirus. La infección puede ser asintomática o bien progresar a una enfermedad importante o leve. *SNC,* sistema nervioso central.

La **poliomielitis bulbar** puede ser más grave y puede afectar a los músculos de la faringe, las cuerdas vocales y la respiración, y puede causar la muerte del 75% de los pacientes. Durante la década de 1950 se utilizaron pulmones de acero, unas cámaras que proporcionaban una compresión respiratoria externa, para ayudar a respirar a los pacientes con estos cuadros de poliomielitis. Con anterioridad a la introducción de los programas de vacunación, los pulmones de acero llenaban las salas de los hospitales infantiles.

El **síndrome pospoliomielítico** es una secuela de la poliomielitis que puede aparecer mucho más tarde en la vida del individuo (de 30 a 40 años más tarde), y afectar a un 29% de los pacientes infectados inicialmente. Las personas afectadas padecen un deterioro de los músculos afectados en el primer episodio. Los poliovirus ya no están presentes, por lo que se cree que el síndrome se debe a la pérdida de las neuronas de los nervios inicialmente afectados.

Infecciones por virus Coxsackie y echovirus

Existen diversos síndromes clínicos que pueden ser provocados tanto por virus Coxsackie como por echovirus (p. ej., meningitis aséptica), aunque algunas enfermedades se asocian de manera específica a la infección por los primeros. Los virus Coxsackie del grupo A provocan enfermedades que van acompañadas de la aparición de lesiones vesiculares (p. ej., herpangina), mientras que los pertenecientes al grupo B (**B de *body*** [cuerpo]) son los que con una mayor frecuencia causan miocarditis y pleurodinia. Los virus Coxsackie, el enterovirus D68 y otros picornavirus también pueden producir una enfermedad paralítica flácida similar a la poliomielitis (caso clínico 46.1). El resultado más habitual de la infección es la ausencia de síntomas o bien una enfermedad moderada de las vías respiratorias superiores semejante a la gripe.

Caso clínico 46.1 Enfermedad parecida a la poliomielitis por virus Coxsackie A

En un caso publicado por Yoshimura y Kurashige (*Brain Dev* 20:540-542, 1988), un niño de 4 años desarrolló dolor abdominal, distensión abdominal, incapacidad para orinar e incapacidad para la deambulación, lo que motivó su ingreso hospitalario. Faltaban todos los reflejos abdominales y se observó disfunción vesical y rectal. La sensibilidad al dolor y térmica eran normales. En el LCR se observó un aumento del recuento celular con 393 células/mm^3, un 95% eran neutrófilos y un 5% linfocitos. Las proteínas y la glucosa del LCR eran normales. Los estudios serológicos fueron negativos para poliovirus, echovirus y virus Coxsackie (A4, A7, A9, B1 y B5), que son los responsables de la enfermedad paralítica parecida a la poliomielitis. Durante la fase aguda se identificaron anticuerpos contra el virus Coxsackie A10 (título = 32) y también a las 4 semanas (título = 128). A las 3 semanas del ingreso, el paciente pudo caminar de nuevo, pero seguía teniendo una disfunción leve del recto y la vejiga, incluso a los 3 meses del ingreso. Aunque la vacunación generalizada ha conseguido eliminar la parálisis inducida por la poliomielitis en la mayoría de las regiones del mundo, otros picornavirus y cepas de la polio relacionadas con la vacuna pueden seguir causando una enfermedad parecida a la poliomielitis.

LCR, líquido cefalorraquídeo.

La **herpangina** puede asociarse a la infección por diversos tipos de virus Coxsackie A y no guarda relación alguna con la infección por un herpesvirus. Este trastorno se acompaña de fiebre, faringitis, dolor a la deglución, anorexia y vómitos. Los hallazgos clásicos son lesiones y úlceras vesiculares alrededor del paladar blando y la úvula (fig. 46.8). Con una menor frecuencia, las lesiones afectan al paladar duro. El virus se puede aislar a partir de las lesiones o de las heces. La enfermedad remite de manera espontánea y solamente requiere tratamiento sintomático.



FIG. 46.8 Herpangina. Se observan las vesículas discretas características en los pilares anteriores de las amígdalas. (Por cortesía del Dr. G.D.W. McKendrick; de Lambert, H.P., et al., 1982. *Infectious Diseases Illustrated: An Integrated Text and Color Atlas*. Gower, London, UK.)

La **enfermedad mano-pie-boca** es un exantema vesicular provocado por el virus Coxsackie A16. Su nombre es descriptivo, ya que las principales características de esta infección corresponden a lesiones vesiculares de las manos, los pies, la boca y la lengua (fig. 46.9). El paciente presenta febrícula y la enfermedad remite después de varios días.



FIG. 46.9 Enfermedad mano-pie-boca provocada por el virus Coxsackie A. Inicialmente, las lesiones aparecen en la cavidad bucal y luego evolucionan tras 1 día hasta afectar a las palmas de las manos y las plantas de los pies, como se observa en la imagen. (De Habif, T.P., 1996. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*, third ed. Mosby, St. Louis, MO.)

La **pleurodinia (enfermedad de Bornholm),** también conocida como **«abrazo del diablo»,** es una enfermedad aguda caracterizada por un ataque súbito de fiebre y dolor torácico pleurítico unilateral bajo que puede llegar a ser insoportable. También puede aparecer dolor abdominal e, incluso, vómitos, y los músculos del lado afectado pueden presentar dolor a la palpación. La pleurodinia dura una media de 4 días, pero puede recidivar después de permanecer asintomática durante varios días. El agente etiológico de esta entidad es el virus Coxsackie B.

Esporádicamente se registran **infecciones miocárdicas** y **pericárdicas** en niños mayores y adultos producidas por el virus Coxsackie B, pero son notablemente más graves en los recién nacidos. Los recién nacidos aquejados de estas infecciones presentan un cuadro febril y una insuficiencia cardíaca de comienzo súbito y origen desconocido. Se aprecia cianosis, taquicardia, cardiomegalia y hepatomegalia. En los pacientes con miocarditis se observan cambios en el electrocardiograma. La mortalidad de esta infección es elevada y habitualmente la autopsia revela la afectación de otros órganos, como el cerebro, el hígado y el páncreas. En los adultos jóvenes se describe, a menudo, una pericarditis benigna, aunque también puede aparecer en personas de más edad. Los síntomas son similares a los del infarto de miocardio con fiebre.

La **meningitis vírica (aséptica)** es una enfermedad febril aguda acompañada de cefalea y síntomas de irritación meníngea, incluida rigidez de la nuca. En los pacientes con meningitis enterovírica pueden aparecer petequias o un exantema. Habitualmente se consigue la recuperación sin complicaciones, a menos que la enfermedad vaya asociada a una encefalitis (meningoencefalitis) o afecte a niños de edad inferior a 1 año. Todos los años se producen brotes de meningitis por picornavirus (echovirus 11) durante los meses de verano y otoño.

En los pacientes infectados por echovirus o virus Coxsackie aparece **fiebre, exantema** y **síntomas similares a los habituales en el resfriado común.** El exantema suele ser de tipo maculopapuloso, aunque ocasionalmente puede consistir en petequias o vesículas. El exantema de tipo petequial se debe distinguir de la meningococemia. En los niños, la enfermedad por enterovirus suele ser menos grave que la meningococemia. Los virus Coxsackie A21 y A24 y los echovirus 11 y 20 pueden provocar síntomas similares a los de un resfriado de tipo rinovírico.

Otras enfermedades asociadas a los enterovirus

El enterovirus 70 y una variante del virus Coxsackie A24 se han asociado a una infección ocular extremadamente contagiosa, la **conjuntivitis hemorrágica aguda.** La infección provoca hemorragia subconjuntival y conjuntivitis. La enfermedad tiene un período de incubación de 24 horas y desaparece al cabo de 1 o 2 semanas. Los **parechovirus** (incluidos HPeV1 y HPeV2, previamente llamados parechovirus 22 y 23) son una importante causa de enfermedad de tipo séptico vírica, meningitis y muerte súbita en recién nacidos y lactantes. Se ha aislado el virus Coxsackie A16 y los enterovirus A71 y D68 en el LCR de niños con parálisis flácida aguda. Algunas cepas del virus Coxsackie B, echovirus y parechovirus se pueden transmitir por vía transplacentaria al feto. La infección del feto o de un lactante por esta vía puede producir una enfermedad diseminada grave. La infección de las células beta pancreáticas por el virus Coxsackie B es una causa importante de **diabetes insulinodependiente de tipo 1** como consecuencia de la destrucción inmunitaria de los islotes de Langerhans.

Diagnóstico de laboratorio

Analítica

El LCR de una meningitis aséptica provocada por enterovirus puede diferenciarse del de una meningitis bacteriana. El LCR carece de neutrófilos, y la glucorraquia suele ser normal o ligeramente reducida. La proteorraquia es normal o ligeramente elevada. Rara vez el LCR es positivo al virus.

Cultivo

Los poliovirus se pueden aislar de la faringe del paciente durante los primeros días de la enfermedad, y de las heces hasta un período máximo de 30 días, pero solo rara vez del LCR. El virus crece bien en cultivos tisulares de riñón de mono. Por lo general, los virus Coxsackie y los echovirus se pueden aislar de la faringe y de las heces durante la infección, y frecuentemente del LCR de pacientes aquejados de meningitis. Sin embargo, casi nunca se consigue aislar el virus en pacientes con miocarditis, dado que los síntomas aparecen varias semanas después de la infección inicial. Los virus Coxsackie B pueden cultivarse en células primarias de mono o renales embrionarias humanas. Muchas cepas del virus Coxsackie A son incapaces de crecer en cultivos tisulares, pero pueden crecer en ratones lactantes.

Estudios genómicos y serológicos

El tipo específico de enterovirus puede determinarse utilizando pruebas específicas de antígeno y anticuerpo (p. ej., neutralización, inmunofluorescencia, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas) o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para la detección de ARN vírico. La RT-PCR de muestras clínicas se ha convertido en un método rápido de rutina para detectar la presencia de enterovirus o para diferenciar un enterovirus específico, dependiendo de los cebadores utilizados.

Para confirmar una infección por enterovirus se recurre a la serología, mediante la detección de la IgM específica o un incremento del título de anticuerpos del cuádruple entre el momento de la enfermedad aguda y el período de convalecencia. Puede que este planteamiento no sea práctico para detectar los echovirus y los virus Coxsackie a causa de sus múltiples serotipos, a menos que se sospeche la implicación de un virus específico.

Tratamiento, prevención y control

La prevención de la poliomielitis paralítica es uno de los grandes triunfos de la medicina moderna. En 1979, en Estados Unidos desaparecieron las infecciones por cepas salvajes del virus de la poliomielitis, y el número de casos de poliomielitis en la era previa a la vacuna (21.000/año) se redujo a 18 en 1977 en pacientes no vacunados. Igual que sucedió con la viruela, se ha planteado la erradicación de la poliomielitis. La provisión de asistencia sanitaria a los países en vías de desarrollo es más difícil, y por esta razón todavía existe la enfermedad asociada al virus de tipo salvaje en África, Oriente Medio y Asia. La falta de información y de comprensión de la enfermedad, así como el descontento de la población con las clases dirigentes en África y otras regiones del mundo, han limitado la aceptación de los programas de vacunación contra la poliomielitis. Se han diseñado nuevos programas de vacunación mundial con el fin de alcanzar este objetivo.

Los dos tipos de vacuna contra la poliomielitis son: 1) la **vacuna de la poliomielitis inactivada (VPI),** desarrollada por Jonas Salk, y 2) la **vacuna de la poliomielitis atenuada oral (VPO),** desarrollada por Albert Sabin. Ambas vacunas incorporan las tres cepas de polio, son estables y relativamente baratas, e inducen una respuesta humoral protectora (fig. 46.10). La VPI demostró su eficacia en 1955, pero la vacuna oral ha ocupado su lugar debido a su reducido coste, su fácil administración y su capacidad para generar una inmunidad en mucosas y para toda la vida (tabla 46.2). Actualmente se prefiere la VPI por su mejor perfil de seguridad.

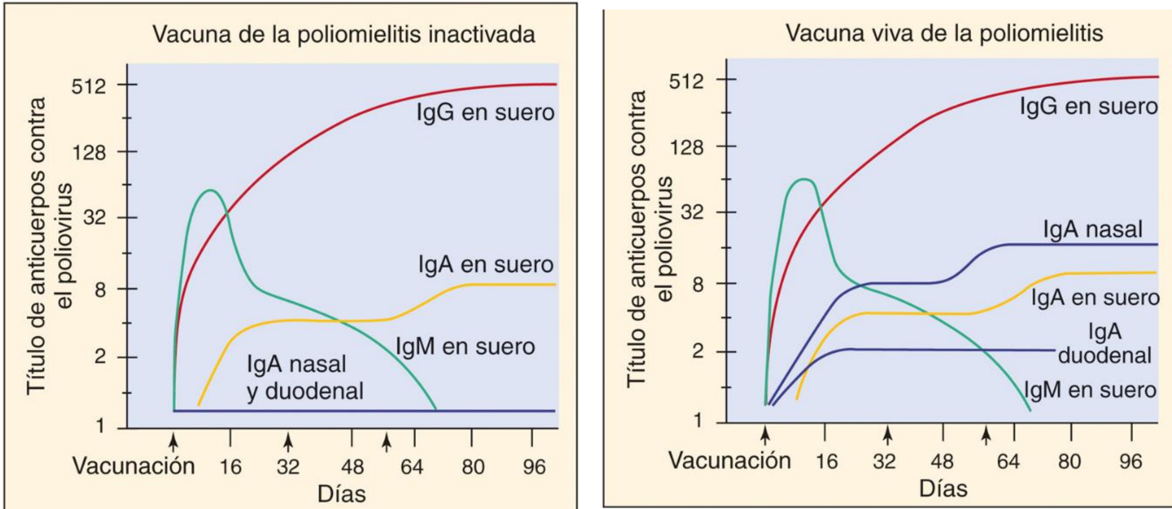


FIG. 46.10 Respuesta de anticuerpos séricos y secretores a la inoculación intramuscular de una vacuna de la poliomielitis inactivada (VPI) y a una vacuna oral del virus de la poliomielitis atenuado (VPO). Obsérvese la presencia de IgA secretora inducida por la VPO. *Ig,* inmunoglobulina. (Modificada de Ogra, P., Fishaut, M., Gallagher, M.R., 1980. Viral vaccination via the mucosal routes. *Rev Infect Dis* 2:352-369. Copyright 1980, University of Chicago Press.)

Tabla 46.2

Ventajas e inconvenientes de las vacunas contra la poliomielitis

Vacuna	Ventajas	Inconvenientes
VPO	Eficaz Inmunidad para toda la vida Induce una respuesta secretora de anticuerpos similar a la infección natural Evita la diseminación de virus en heces La diseminación del virus atenuado a las personas próximas favorece la inmunización indirecta Poco costosa y fácil de administrar No necesita vacunas repetidas de recuerdo Confiere inmunidad al grupo	Riesgo de poliomielitis provocada por la vacuna en los receptores o en personas próximas; diseminación de la vacuna a personas próximas sin su consentimiento No es segura para administrarla a pacientes inmunodeficientes
VPI	Eficaz Buena estabilidad durante el transporte y almacenamiento Administración segura en pacientes inmunodeficientes No hay riesgo de enfermedad relacionada con la vacuna	Falta de inducción de anticuerpos secretores Se necesitan vacunas de recuerdo para una inmunidad para toda la vida Requiere jeringuillas y agujas esterilizadas La inyección es más dolorosa que la administración oral Se necesitan valores de inmunización de la comunidad más elevados que con la vacuna viva No evita la replicación y la diseminación del virus a partir del tubo digestivo

VPI, vacuna de la poliomielitis inactivada; *VPO,* vacuna de la poliomielitis oral viva.

La VPO se **atenuó** (es decir, se hizo menos virulenta) mediante pases por cultivos celulares humanos o de mono. La atenuación dio lugar a un virus que se puede multiplicar en la bucofaringe y el tubo digestivo pero que es incapaz de infectar las células nerviosas. La vacuna induce la producción de IgA e IgG que detienen la diseminación del virus en el intestino y desde él hacia el resto del organismo. Una de las ventajas de la cepa vacunal atenuada es que se elimina a través de las heces a lo largo de varias semanas y se puede transmitir a las personas del entorno. La diseminación de la cepa comportará la inmunización o reinmunización de estos sujetos, facilitando así la inmunización masiva. Los principales inconvenientes de la vacuna atenuada son que: 1) el virus vacunal puede infectar a personas con alteraciones inmunitarias, y 2) existe la remota posibilidad de que el virus revierta a su forma virulenta y provoque el cuadro paralítico. La incidencia del cuadro paralítico se estima en menos de 1 de cada 4 millones de dosis administradas (frente a 1 por cada 100 personas infectadas con el tipo salvaje de poliovirus).

En ausencia del poliovirus de tipo salvaje, la VPI produce menos enfermedades relacionadas con la vacuna y es la de elección para la vacunación rutinaria. La VPI se debe administrar a los niños a las edades de 2, 4 y 15 meses, y después a los 4 y 6 años. Además, debido a la eliminación del poliovirus de tipo salvaje, el siguiente paso es suspender el uso de la vacuna oral para eliminar del mundo toda la poliomielitis.

No existen vacunas contra otros enterovirus. Es probable que la transmisión de estos virus se pudiera reducir mediante la mejora de las medidas higiénicas y las condiciones de vida. Los enterovirus son resistentes a la mayoría de los desinfectantes y detergentes, pero pueden inactivarse mediante el uso de formaldehído, hipoclorito y cloro.

Rinovirus

Los rinovirus son la causa más importante del **resfriado común** y las infecciones de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, estas infecciones remiten de manera espontánea y no provocan ningún cuadro grave. Se han identificado más de 100 serotipos de rinovirus. Al menos un 80% de las cepas de rinovirus comparte un receptor que también utilizan algunos virus Coxsackie. Este receptor se ha identificado como ICAM-1, que es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y se expresa en las células epiteliales, los fibroblastos y las células linfoblastoides B.

Patogenia e inmunidad

A diferencia de los enterovirus, los rinovirus son **incapaces de replicarse en el tubo digestivo.** Los rinovirus son **sensibles al pH ácido.** Asimismo, su temperatura de **crecimiento idónea es 33 °C,** una característica que explica su preferencia por los entornos más frescos de la mucosa nasal. La infección puede ser iniciada por una única partícula vírica infectante. Durante la fase álgida de la enfermedad, las secreciones nasales pueden contener unas concentraciones de 500 a 1.000 viriones infecciosos por mililitro. El virus se introduce en el organismo a través de la nariz, la boca o los ojos, e inicia una infección de las vías respiratorias superiores, incluida la faringe. La mayor parte de la replicación vírica tiene lugar en la nariz, y el inicio y la gravedad de los síntomas guardan relación con el momento de la diseminación del virus y la cantidad de virus (título) diseminado. Las células infectadas segregan bradicinina e histamina, que provocan un «catarro nasal».

El interferón, que se sintetiza como respuesta a la infección, puede limitar la progresión de esta y contribuir a los síntomas.

La inmunidad contra los rinovirus es transitoria y es poco probable que permita prevenir una infección ulterior debido al gran número de serotipos distintos de estos virus. La infección primaria por rinovirus induce la secreción nasal de anticuerpos IgA y la producción sérica de anticuerpos IgG específicos de serotipo, los cuales se pueden detectar 1 semana después del comienzo de la infección. La respuesta secretora de IgA protectora desaparece rápidamente y la inmunidad empieza a declinar aproximadamente 18 meses después de la infección. No es probable que la inmunidad celular desempeñe un papel importante en el control de las infecciones por rinovirus.

Epidemiología

Los rinovirus están implicados en, al menos, la mitad de las infecciones de las vías respiratorias superiores (cuadro 46.5). Otros microorganismos que provocan síntomas de resfriado común son los enterovirus, los coronavirus, los adenovirus y los virus parainfluenza. Los rinovirus se pueden transmitir mediante dos mecanismos: con las gotas aerosolizadas o a través de fómites (p. ej., con las manos o sobre objetos inanimados contaminados). Las manos parecen ser el vector principal, y la forma predominante de diseminación es el contacto directo de una persona con otra. Estos virus sin envoltura son extraordinariamente estables y pueden sobrevivir sobre los objetos durante muchas horas.

Cuadro 46.5 Epidemiología de las infecciones por rinovirus

Factores de la enfermedad/víricos

El virión es resistente a la desecación y a los detergentes.
La existencia de numerosos serotipos impide la inmunidad previa.
La replicación se produce a una temperatura idónea de 33 °C e inferior.

Transmisión

Contacto directo con manos y fómites infectados.
Inhalación de gotículas infecciosas.

¿Quién corre riesgos?

Personas de cualquier edad.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
La enfermedad es más frecuente a principios del otoño y final de la primavera.

Métodos de control

Lavarse las manos y desinfectar los objetos contaminados puede ayudar a prevenir el contagio.

Los rinovirus producen un cuadro clínico solamente en la mitad de los individuos infectados. Los individuos asintomáticos también son capaces de diseminar el virus, aunque lo produzcan en una menor cantidad.

Los «resfriados» por rinovirus afectan más a menudo a personas que viven en climas templados, con mayor frecuencia al principio del otoño y final de la primavera. Estos períodos de incidencia máxima pueden ser el reflejo de ciertos patrones sociales (p. ej., vuelta al colegio y a la guardería) en mayor medida que de modificaciones sufridas por las cepas víricas.

Las tasas de infección alcanzan su valor máximo en lactantes y niños. Los niños menores de 2 años «comparten» sus resfriados con la familia. Aproximadamente, en el 50% de los miembros de la familia se producen infecciones secundarias, especialmente en los demás niños.

En una comunidad concreta se pueden detectar numerosos serotipos distintos de rinovirus durante una temporada de resfriados específica, pero las cepas predominantes suelen ser serotipos de nueva clasificación. Esta pauta indica la existencia de un flujo antigénico gradual (mutación) similar al que se observa en el virus de la gripe.

Enfermedades clínicas

Los síntomas del resfriado común provocado por los rinovirus no se pueden distinguir de los provocados por otros virus patógenos respiratorios (p. ej., enterovirus, paramixovirus, coronavirus) (cuadro 46.6). La infección de las vías respiratorias superiores suele debutar con estornudos y enseguida le sucede una rinorrea (catarro nasal). La rinorrea aumenta y se acompaña de síntomas de obstrucción nasal. También aparece un dolor moderado de faringe, junto con cefalea y malestar, pero en general sin fiebre. La enfermedad alcanza su punto álgido a los 3 o 4 días, aunque la tos y los síntomas nasales pueden persistir durante 7-10 días o más.

Cuadro 46.6 Resúmenes clínicos

Poliovirus

Poliomielitis: una niña de 12 años procedente de Nigeria presentó cefalea, fiebre, náuseas y rigidez de nuca. La sintomatología mejoró y posteriormente reapareció algunos días después, junto con debilidad y parálisis de ambas piernas. No se le había administrado ninguna vacuna contra la poliomielitis.

Virus Coxsackie A

Herpangina: lesiones vesiculares en la lengua y el paladar en un niño de 7 años que presenta fiebre, irritación de garganta y odinofagia.

Virus Coxsackie B (B de *body*)

Pleurodinia: un niño de 13 años presenta fiebre y dolor torácico intenso acompañado de cefalea, fatiga y mialgias de 4 días de duración.

Virus Coxsackie o echovirus

Meningitis aséptica: un lactante de 7 meses con fiebre y un exantema parece apático y presenta rigidez de nuca. Una muestra de líquido cefalorraquídeo contiene linfocitos con concentraciones normales de glucosa y ausencia de bacterias. Registra una recuperación completa en el plazo de 1 semana.

Rinovirus

Resfriado común: un administrativo de 25 años presenta rinorrea, tos leve y malestar acompañados de febrícula. Un compañero de trabajo ha tenido una sintomatología similar durante los últimos días.

Diagnóstico de laboratorio

Normalmente, el síndrome clínico del resfriado común es tan característico que no precisa un diagnóstico de laboratorio. Se puede obtener el virus en muestras de lavados nasales. Los rinovirus se cultivan en fibroblastos diploides humanos (p. ej., WI-38) a 33 °C. El virus se identifica por su efecto citopatológico típico y la demostración de su labilidad en medio ácido. Rara vez se necesita determinar su serotipo, aunque se puede realizar por medio de grupos de sueros neutralizantes específicos o mediante análisis del genoma mediante RT-PCR. No resulta práctico efectuar análisis serológicos para comprobar una infección por rinovirus.

Tratamiento, prevención y control

Existen muchos medicamentos de venta sin receta para el resfriado común. El uso de vasoconstrictores nasales puede proporcionar un cierto alivio, aunque su aplicación puede seguirse de una congestión por efecto rebote y un empeoramiento de los síntomas. La inhalación de aire caliente humidificado e incluso el vapor de la sopa caliente pueden producir una mejora en el paciente porque fomenta el drenaje de las secreciones nasales.

No existen fármacos antivirales contra las enfermedades por picornavirus. El pleconaril y los fármacos antivirales experimentales similares (como la arildona, la rodanina, el disoxaril) contienen un grupo 3-metilisoxazol, que se inserta en la base de los cañones a los que se unen los receptores e inhibe la pérdida de cápsula del virus. La enviroxima inhibe la ARN polimerasa vírica dependiente

de ARN. Los rinovirus no son buenos candidatos para un programa de vacunación. Los abundantes serotipos y la presencia de otras causas del resfriado común, la aparente variación antigénica de los antígenos rinovíricos, la necesidad de la producción de IgA secretora y la transitoriedad de la respuesta de anticuerpos constituyen los principales problemas para el desarrollo de vacunas. Además, el cociente de riesgo-beneficio sería muy bajo debido a que los rinovirus no provocan una enfermedad significativa.

La mejor forma de prevenir el contagio de los virus es lavarse las manos y desinfectar los objetos contaminados. El uso de pañuelos faciales virucidas impregnados con ácido cítrico también puede limitar la propagación de los rinovirus.

Páginas web

Enterovirus and Parechovirus Surveillance—United States, 2014-2016. MMWR. 67 (18), May 11, 2018, 515-518. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6718a2.htm.

Alsina-Gilbert M, Sloan SB. Dermatologic manifestations of enteroviral infections. www.emedicine.com/derm/topic875.htm.

Shah S. Picornavirus—overview. www.emedicine.com/med/topic1831.htm.

Manor Y, Shulman LM, Kaliner E, et al. Intensified environmental surveillance supporting the response to wild poliovirus type 1 silent circulation in Israel, 2013, Euro Surveill, 19:20708, 2014. www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20708. [fecha de última consulta: 29 de julio de 2018].

Picornaviridae online. www.picornaviridae.com.

Khan F, Datta D, Quddus A, et al. 2018. Progress Toward Polio Eradication—Worldwide, January 2016–March 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 67 (18), 524-528. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6718a4.htm.

Buensalido JAL. Rhinovirus infection. www.emedicine.com/ped/topic2707.htm.

Polio vaccines. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio/index.html. [fecha de última consulta: 2 de agosto de 2018].

Polio and its eradication. https://www.cdc.gov/polio/.

Non-polio enteroviruses. https://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/index.html.

Vital Signs: Surveillance for Acute Flaccid Myelitis—United States, 2018. MMWR Weekly 68(27);608-614. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6827e1.htm?s_cid=mm6827e1_e&deliveryName=USCDC_921-DM4248. [fecha de última consulta: 12 de julio de 2018].

Bibliografía

Buenz EJ, Howe CL. Picornaviruses and cell death. *Trends Microbiol*. 2006;14:28–38.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

De Crom SCM, Rossen JWA, van Furth AM, et al. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr*. 2016;175:1023: https://doi.org/10.1007/s00431-016-2725-7.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

McKinlay MA, Pevear DC, Rossmann MG. Treatment of the picornavirus common cold by inhibitors of viral uncoating and attachment. *Annu Rev Microbiol*. 1992;46:635–654.

Muir P. Enteroviruses. *Medicine*. 2017;45(12):794–797.

Oshansky DM. *Polio: An American Story*. N. Y.: Oxford University Press; 2005.

Poliovirus vaccine chapters. In: Plotkin SA, ed. *Vaccines*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Racaniello VR. One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology*. 2006;344:9–16.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.

JM, Strauss EG. Viruses and Human Disease. San Diego: Academic; 2002.

Tracy S, Chapman NM, Mahy BWJ. Coxsackie B viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1997;223:153–167.

Whitton JL, Cornell CT, Feuer R. Host and virus determinants of picornavirus pathogenesis and tropism. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3:765–776.

Buensalido JAL. Rhinovirus infection. www.emedicine.com/ped/topic2707.htm.

Polio vaccines. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio/index.html. [fecha de última consulta: 2 de agosto de 2018].

Polio and its eradication. https://www.cdc.gov/polio/.

Non-polio enteroviruses. https://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/index.html.

Vital Signs: Surveillance for Acute Flaccid Myelitis—United States, 2018. MMWR Weekly 68(27);608-614. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6827e1.htm?s_cid=mm6827e1_e&deliveryName=USCDC_921-DM4248. [fecha de última consulta: 12 de julio de 2018].

Estudio de un caso y preguntas

Los padres de una niña de 6 años la llevaron a consulta a las 4.30 p.m. porque tenía dolor en la faringe, había estado inusualmente cansada y había dormido una siesta mucho más prolongada de lo habitual. Su temperatura era de 39 °C. Presentaba garganta irritada, hipertrofia amigdalina y un leve exantema en la espalda. La madre de la paciente indicó que a las 10.30 p.m. la niña había vomitado tres veces, había seguido durmiendo y se había quejado de dolor de cabeza al despertar. El médico examinó a la niña a las 11:30 p.m. y observó que estaba letárgica y solamente se despertaba cuando se le giraba la cabeza, y se quejaba de que le dolía la espalda. Su LCR no contenía eritrocitos, pero presentaba 28 leucocitos/mm^3, la mitad neutrófilos polimorfonucleares y la mitad linfocitos. La concentración de glucosa y proteínas del LCR era normal y la tinción de Gram de un frotis de LCR no reveló bacterias.

1. ¿Cuáles eran los síntomas y signos clave de este caso?
2. ¿Cuál era el diagnóstico diferencial?
3. ¿Qué signos y síntomas sugerían una infección por enterovirus?
4. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico?
5. ¿Cuáles eran los orígenes más probables y los medios de contagio?
6. ¿Cuáles eran los tejidos diana y los mecanismos de patogenia?

47: Coronavirus y norovirus

Un estudiante de 17 años está acatarrado.

1. ¿Cuáles son las posibles etiologías?
2. ¿Qué propiedades del virus limitan la infección a las vías respiratorias superiores?
3. ¿Cómo se propaga y adquiere la enfermedad?

Un día después de comer burritos en un restaurante de comida rápida, varios estudiantes de Medicina presentaron un cuadro de diarrea grave, náuseas, vómitos y febrícula durante 2 días. Otros clientes habituales también sufrieron un cuadro de gastroenteritis.

4. ¿Cuáles son las etiologías probables de la gastroenteritis? ¿Cómo ayuda el período de incubación de 24 horas a alcanzar el diagnóstico?
5. ¿Cómo produce diarrea este microorganismo?
6. ¿Cuál es el mejor método para detectar el microorganismo?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Coronavirus

Palabras clave

Resfriado común, SARS, MERS.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño mediano, con envoltura, genoma ARN (+).
- Resistentes a detergentes debido a la corona de glucoproteínas (excepción a la regla para los virus con envoltura).
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- La mayoría de los coronavirus no pueden replicarse a temperatura ambiente, limitados a las vías respiratorias superiores.
- La mayoría de los coronavirus producen resfriado común.
- Los virus causantes del SARS y del MERS pueden replicarse a 37 °C y causan neumonías graves.

Epidemiología

- Transmitido por aerosoles, contacto directo, ruta fecal-oral, piscinas contaminadas.

Diagnóstico

- Sintomatología, análisis del genoma mediante RT-PCR o secreciones respiratorias.

Tratamiento, prevención y control

- Cuarentena en caso de SARS o MERS.

Norovirus (Caliciviridae)

Palabras clave

Brotes de diarrea, cruceros, diarrea acuosa, vómitos.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño pequeño, cápside, genoma ARN (+).
- Muy resistente al entorno, incluidos detergentes y otros desinfectantes.
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- Lesiona el borde en cepillo intestinal.
- Diarrea con náuseas y vómitos.

Epidemiología

- Transmitido por la ruta fecal-oral, en alimentos y aguas contaminadas; muy resistentes a la inactivación.

Diagnóstico

- Sintomatología, análisis del genoma mediante RT-PCR.

Tratamiento, prevención y control

- Tratamiento de soporte.

MERS, síndrome respiratorio de Oriente Medio; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; *SARS*, síndrome respiratorio agudo grave.

Coronavirus

Los coronavirus reciben su nombre por el aspecto que presentan sus viriones, semejante a una corona solar (proyecciones de superficie), cuando se observan al microscopio electrónico (fig. 47.1). Los coronavirus son la segunda causa más frecuente del **resfriado común** (por detrás de los rinovirus). Los coronavirus han causado brotes de **síndrome respiratorio agudo grave (SARS)** en China y en Oriente Medio (síndrome respiratorio de Oriente Medio **[MERS-CoV]**). Los datos de microscopia electrónica también han ligado los coronavirus a la gastroenteritis en niños y adultos.

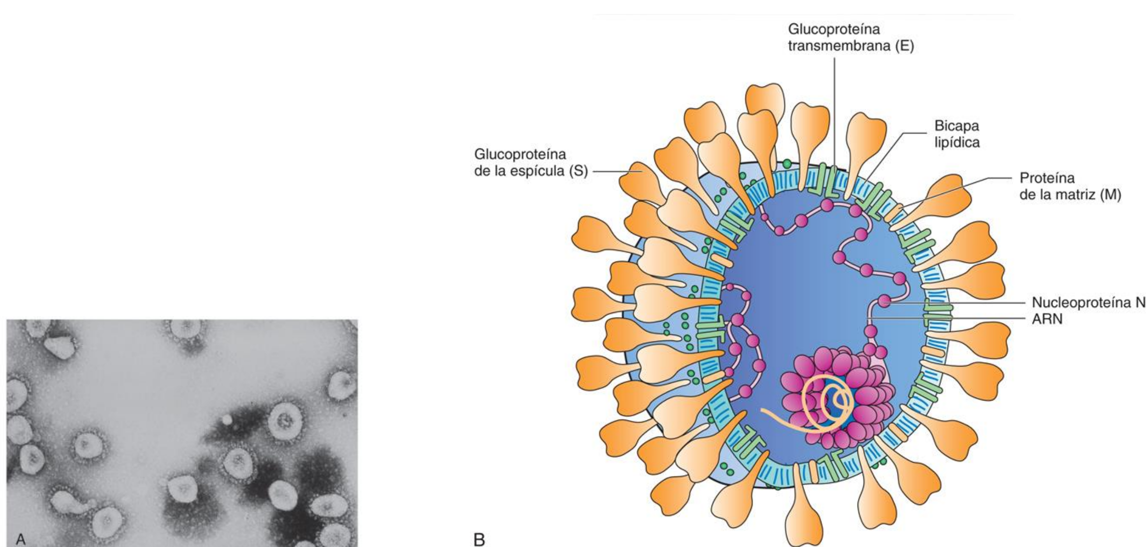


FIG. 47.1 (A) Microfotografía electrónica del coronavirus respiratorio humano (aumento ×90.000). (B) Modelo de un coronavirus. La nucleocápside vírica es una hélice flexible larga formada por el ARN genómico de cadena positiva y numerosas moléculas de la proteína N fosforilada de la nucleocápside. La envoltura vírica se compone de una bicapa lipídica derivada de las membranas intracelulares de la célula huésped y dos o tres glucoproteínas víricas (espícula [S], E, posiblemente una hemaglutinina esterasa [HE]) y una proteína de matriz. (A, Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta. B, Modificada de Fields, B.F., Knipe, D.M., 1985. *Virology.* Raven, New York, NY.)

Estructura y replicación

Los coronavirus son **viriones con envoltura** y poseen el genoma más largo de **ácido ribonucleico (ARN) de cadena positiva (+).** Los viriones miden entre 80 y 160 nm de diámetro (cuadro 47.1). Las glucoproteínas de la superficie de la envoltura tienen el aspecto de proyecciones en forma de bastón que aparecen como un halo alrededor del virus. A diferencia de la mayoría de los virus con envoltura, la «corona» formada por las glucoproteínas le permite soportar las condiciones del tubo digestivo y diseminarse por vía fecal-oral.

Cuadro 47.1 Características propias de los coronavirus

El virión tiene un tamaño medio con un aspecto semejante a una corona solar.
El genoma de ARN monocatenario de sentido positivo está incluido en una envoltura que contiene la proteína de adhesión vírica E2, la proteína de matriz E1 y la proteína de nucleocápside N.
La traducción del genoma se ejecuta en dos fases: 1) la fase inicial produce una ARN polimerasa (L,) y 2) la fase tardía proteínas estructurales y no estructurales a partir de un molde de ARN de sentido negativo.
El virus se ensambla en el retículo endoplasmático rugoso.
El aislamiento y la detección del virus a partir de los cultivos celulares habituales son difíciles.

El gran genoma de ARN de cadena positiva (27.000 a 30.000 bases) se asocia a la proteína N para formar una nucleocápside helicoidal. La síntesis proteica se produce en dos fases semejantes a las de los togavirus. Durante la infección, el genoma se traduce para producir una poliproteína que se hidroliza y origina una ARN polimerasa dependiente de ARN (L [225.000 Da]) y otras proteínas. La transcripción y la replicación del genoma tienen lugar en el interior de las vesículas de membrana creadas por las proteínas víricas. La proteína L produce y luego utiliza un molde de ARN de cadena negativa para replicar nuevos genomas y genera entre cinco y siete **moléculas individuales de ARN mensajero (ARNm)** que codifican cada una de las proteínas víricas.

Los viriones contienen las glucoproteínas E1 (20.000 a 30.000 Da) y E2 (160.000 a 200.000 Da), así como una nucleoproteína vírica (N [47.000 a 55.000 Da]); asimismo, algunas cepas contienen una hemaglutina-neuraminidasa (E3 [120.000 a 140.000 Da]) (tabla 47.1). La glucoproteína E2 es clave para la adhesión vírica y la fusión de membrana, y constituye el objetivo de los anticuerpos neutralizantes. La glucoproteína E1 es una proteína transmembrana. La figura 47.2 muestra un diagrama de la replicación de los coronavirus.

Tabla 47.1

Principales proteínas de los coronavirus humanos

Proteínas	Peso molecular (kDa)	Localización	Funciones
E2 (glucoproteína peplomérica)	160-200	Proyecciones de la envoltura (peplómero)	Unión a las células huésped; actividad de fusión
H1 (hemaglutinina)	60-66	Peplómero	Hemaglutinación
N (nucleoproteína)	47-55	Centro vírico	Ribonucleoproteína
E1 (glucoproteína de matriz)	20-30	Envoltura	Proteína transmembrana
L (polimerasa)	225	Célula infectada	Actividad de la polimerasa

Modificada de Balows, A., Hausler, W.J., Lennette, E.H., et al., 1988. *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice.* Springer-Verlag, New York, NY.

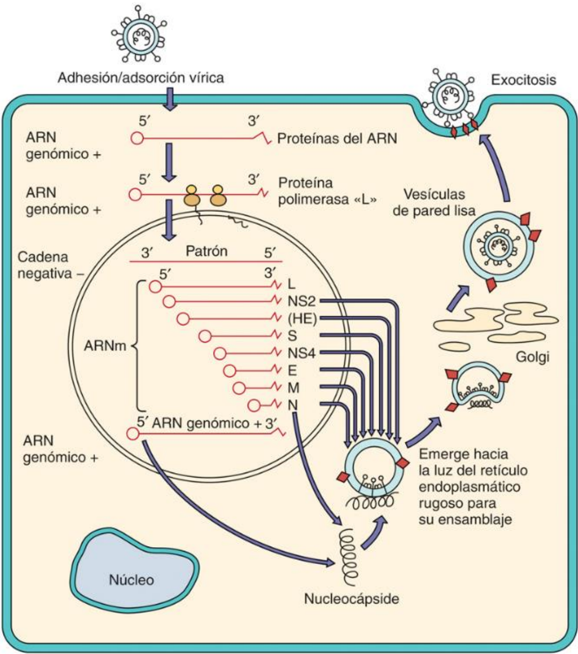


FIG. 47.2 Replicación de coronavirus humanos. La glucoproteína E2 interacciona con receptores de las células epiteliales, el virus se fusiona o entra en la célula por endocitosis y el genoma se libera en el citoplasma. La síntesis proteica se divide en una fase inicial y otra tardía semejantes a las de los togavirus. El genoma se une a los ribosomas y se traduce una ARN polimerasa dependiente de ARN. Esta enzima genera un molde de ARN de sentido negativo y longitud completa que produce nuevos genomas víricos y seis ARNm diferentes para las restantes proteínas víricas. El genoma se asocia a las membranas del retículo endoplasmático rugoso modificadas por las proteínas víricas y emerge hacia la luz de esta estructura. Las vesículas que contienen virus migran hacia la membrana celular y los virus son liberados por exocitosis. (Modificada de Balows, A., Hausler, W.J., Lennette, E.H., et al., 1988. *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice.* Springer-Verlag, New York, NY.)

Patogenia y enfermedades clínicas

La infección permanece localizada en las vías respiratorias superiores debido a que la *temperatura óptima para la proliferación vírica es de 33 a 35 °C* para la mayoría de los coronavirus humanos. Los coronavirus animales, incluidos el SARS-CoV y el MERS-CoV, pueden replicarse a 37 °C y producir enfermedades sistémicas en los seres humanos. Los coronavirus causan infecciones citolíticas y, cuando son inoculados en las vías respiratorias de personas voluntarias, infectan y alteran el funcionamiento de las células epiteliales ciliadas (cuadro 47.2).

Cuadro 47.2 Mecanismos patógenos de los coronavirus humanos

El coronavirus humano infecta y destruye las células epiteliales de las vías respiratorias superiores.
El virus se replica mejor a temperaturas comprendidas entre 33 y 35 °C, por lo que permanece localizado en las vías respiratorias superiores.
Se producen reinfecciones en presencia de anticuerpos séricos.
La «corona» glucoproteica favorece la supervivencia de estos virus con envoltura en el tubo digestivo.
El SARS-CoV y el MERS-CoV se replican a 37 °C, destruyen las células e inician respuestas inflamatorias en el pulmón.

MERS-CoV, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio; *SARS-CoV,* coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave.

Lo más probable es que el virus se transmita en gotas aerosolizadas. La mayoría de los coronavirus humanos provocan una infección de las vías respiratorias superiores; estas infecciones suponen aproximadamente entre un 10 y un 15% de las infecciones de las vías respiratorias superiores del ser humano. La enfermedad es semejante a los resfriados producidos por los rinovirus, si bien el período de incubación es más prolongado (media, 3 días). La infección puede reagudizar un trastorno pulmonar crónico preexistente, como el asma o la bronquitis, y en raras ocasiones puede originar una neumonía.

Las infecciones afectan principalmente a lactantes y niños. La enfermedad producida por coronavirus aparece esporádicamente o bien en brotes durante los meses de invierno y primavera. Por lo general, en cada brote predomina una cepa. La detección de anticuerpos contra los coronavirus es habitual en la edad adulta, aunque se suelen producir reinfecciones a pesar de su presencia en suero.

También se han observado partículas semejantes a coronavirus en microfotografías electrónicas de muestras de heces procedentes de adultos y niños aquejados de diarrea y gastroenteritis, así como de lactantes con enterocolitis necrosante.

El SARS y el MERS son zoonosis. Los brotes de estas enfermedades víricas se han producido cuando el animal que hace de reservorio entra en contacto con el ser humano. Los SARS-CoV y los MERS-CoV son virus citolíticos que pueden replicarse a temperatura corporal en las células epiteliales, los linfocitos y los leucocitos. La combinación de la patogenia relacionada con el virus y la inmunopatogenia causan disminución de las células inmunitarias y lesiones importantes en los pulmones, los riñones, el hígado y el tracto gastrointestinal.

El SARS es una forma de neumonía atípica caracterizada por fiebre elevada (>38 °C), escalofríos, rigidez, cefaleas, mareos, malestar general, mialgias, tos o dificultades respiratorias, que da lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Hasta un 20% de los pacientes también presentará diarrea. Los pacientes con SARS sufrieron la exposición en los 10 días anteriores. La mortalidad se acerca al 10% de los sujetos sintomáticos. Aunque es muy probable que el SARS-CoV se transmita en gotículas respiratorias, también se encuentra en el sudor, la orina y las heces.

El brote de SARS se inició en la provincia de Cantón, en el sur de China, en noviembre de 2002, se extendió a Hong Kong a través de un médico que había colaborado en la epidemia inicial, y posteriormente se extendió a Vietnam, Toronto (Canadá) y otras ciudades a través de viajeros. La morfología vírica en el microscopio electrónico y los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) demostraron la pertenencia del virus a los coronavirus. Aparentemente, el virus pasó al ser humano desde un animal (paguma, perro mapache o tejón chino) criado para el consumo alimentario. Una alerta global de la Organización Mundial de la Salud motivó la introducción de medidas de contención para controlar la diseminación del virus y limitar el brote a los 8.000 sujetos infectados conocidos, pero hubo al menos 784 muertes. Las restricciones a los desplazamientos y la preocupación pública se tradujeron en pérdidas de cientos de millones de dólares en viajes y otros negocios.

El MERS-CoV también causa un síndrome de dificultad respiratoria aguda, con una mortalidad del 50%. La mayoría de los casos de MERS se han producido en la península arábiga. Los reservorios naturales del MERS-CoV son los murciélagos y los camellos.

Diagnóstico de laboratorio

Habitualmente no se efectúan pruebas de laboratorio para diagnosticar las infecciones por coronavirus, con excepción del SARS y el MERS. La RT-PCR es el método de elección para la detección del genoma vírico de ARN en muestras respiratorias y de heces. El aislamiento de los coronavirus resulta complicado, y en el caso del SARS-CoV y el MERS-CoV requiere la utilización de un nivel 3 de seguridad biológica.

Tratamiento, prevención y control

El control de la transmisión respiratoria del resfriado común causado por los coronavirus sería muy difícil, y probablemente no sea necesario debido a la moderación de la infección. La cuarentena estricta de los sujetos infectados y el cribado de fiebre en los viajeros procedentes de una región afectada por un brote de SARS-CoV y MERS-CoV limita la diseminación de estos virus. No se dispone de ninguna vacuna ni tratamiento.

Norovirus

Los norovirus son la causa más frecuente de brotes de enfermedades de origen alimentario en Estados Unidos. Los norovirus son miembros de la familia Caliciviridae, que, como los astrovirus, son virus entéricos pequeños redondos. El virus de Norwalk, el prototipo de norovirus, se descubrió en 1968 durante un brote de gastroenteritis aguda en Norwalk (Ohio, Estados Unidos), al observar al microscopio electrónico muestras de heces de adultos. Muchos otros virus pertenecientes a esta familia también reciben el nombre de las localidades en las que se identificaron (cuadro 47.3).

Cuadro 47.3 Características de los norovirus

Los virus son pequeños y poseen una cápside, cuya morfología permite distinguirlos.
Los virus son resistentes a determinadas condiciones ambientales: detergentes, desecación y ácido.
Los virus se transmiten por vía fecal-oral a través de agua, vómitos y alimentos contaminados.
Los virus provocan brotes de gastroenteritis.
La enfermedad remite en un plazo de 48 horas sin consecuencias graves.

Estructura y replicación

Los norovirus remedan y presentan aproximadamente el mismo tamaño que los picornavirus. Su **genoma de ARN de cadena positiva** (formado por unas 7.500 bases) posee una proteína VPg (proteína vírica ligada al genoma) y una secuencia de poliadenilato en el extremo 3′ terminal similar a la de los picornavirus. El genoma se encierra en una **cápside desnuda** de 27 nm formada por proteínas de 60.000 Da. La cápside del virión de Norwalk es icosaédrica, con un perfil irregular. Los capsómeros de los norovirus, otros calicivirus y los astrovirus tienen una conformación diferente. Se pueden utilizar anticuerpos procedentes de personas seropositivas para diferenciar estos virus.

La mayoría de los calicivirus y los astrovirus se pueden cultivar en cultivos celulares habituales, pero no los virus de Norwalk. La expresión de los genes que codifican proteínas estructurales de los distintos virus de Norwalk en células de cultivo de tejido origina partículas seudovirales, las cuales se han utilizado para demostrar que estos virus se unen al carbohidrato del antígeno de grupo sanguíneo A, B o o en la superficie celular. Los norovirus entran y salen de las células de modo parecido a los picornavirus, aunque transcriben un ARNm de expresión temprana y otro de expresión tardía de forma similar a los togavirus y los coronavirus. El ARNm de expresión temprana codifica una poliproteína que contiene una ARN polimerasa y otras enzimas. El ARNm final codifica las proteínas de la cápside.

Patogenia

Las cepas de norovirus que infectan al ser humano no pueden infectar a otras especies. Solo 10 viriones son necesarios para iniciar la enfermedad en las personas. El virus infecta y lesiona el intestino delgado, e impide la absorción adecuada del agua y los nutrientes y provoca una diarrea acuosa. El vaciado gástrico puede verse retrasado, lo que ocasiona vómitos. La diseminación del virus puede continuar durante las 2 semanas posteriores a la desaparición de los síntomas. La inmunidad suele ser breve en el mejor de los casos y es posible que no confiera protección alguna. El gran número de cepas y la elevada tasa de mutaciones permiten la reinfección a pesar de la existencia de anticuerpos por una exposición previa.

Epidemiología

El virus de Norwalk y otros virus relacionados suelen provocar brotes de gastroenteritis que son el resultado de un foco de contaminación común (p. ej., agua, marisco, ensalada, frambuesas y servicios de comida). Los virus se transmiten principalmente por vía fecal-oral a partir de las heces y los vómitos. El virus es resistente a la desecación y al calor y puede permanecer en las superficies durante períodos prolongados. Los pacientes infectados eliminan la mayor cantidad de virus mientras están enfermos y durante 3 días después de la curación, pero siguen eliminando virus durante 4 semanas. Durante el punto álgido de eliminación de virus, se eliminan 100.000 millones de viriones por gramo de heces. Hasta el 30% de los pacientes infectados se encuentran asintomáticos, pero pueden propagar la infección.

En los países desarrollados, los brotes pueden aparecer en cualquier época del año y afectar a escuelas, centros turísticos, hospitales, residencias de ancianos, restaurantes y cruceros. Por lo general, se puede seguir la pista de los brotes con un origen común hasta identificar a un manipulador de alimentos infectado y poco cuidadoso. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman que aproximadamente un 50% (23 millones de casos anuales en Estados Unidos) de los brotes de gastroenteritis puede atribuirse a los norovirus, lo cual pone de relieve la importancia de este patógeno. Hasta un 70% de los niños estadounidenses presentan anticuerpos contra los norovirus cuando alcanzan la edad de 7 años.

Enfermedades clínicas

El virus de Norwalk y otros virus similares provocan síntomas semejantes a los que causan los rotavirus pero en adultos y niños (caso clínico 47.1; cuadro 47.4). La infección produce **diarrea** de inicio agudo, **náuseas, vómitos** y espasmos abdominales, especialmente en la población pediátrica (fig. 47.3). Las heces no presentan sangre. Hasta un tercio de los pacientes puede presentar fiebre. El período de incubación es de 12 a 48 horas, y la enfermedad suele remitir en un plazo de 1 a 3 días sin complicaciones, aunque puede durar hasta 6 días.

Caso clínico 47.1 Brote de virus de Norwalk

Brummer-Korvenkontio y cols. (*Epidemiol Infect* 129:335-360, 2002) describieron un brote de gastroenteritis en niños que habían ido a un concierto; la infección se atribuyó a la contaminación de una zona concreta del patio de butacas, los aseos y otras zonas por parte de un individuo. Un hombre que fue al concierto se sentía enfermo antes de ir y vomitó cuatro veces en el teatro: en una papelera en el pasillo, en los aseos, en el suelo en la salida de incendios y en un pasillo enmoquetado. Los familiares de este paciente desarrollaron síntomas a las 24 horas. Al día siguiente se celebró en este teatro un concierto escolar para varios centros. Los niños que se sentaron en la misma zona del patio de butacas en la que había estado el caso incidente y los que pisaron la moqueta manchada fueron los que mostraron una incidencia de la enfermedad más elevada. El cuadro se desarrolló con diarrea acuosa y vómitos durante unos 2 días. El análisis mediante RT-PCR de las muestras de heces de dos niños enfermos identificó ARN genómico del virus de Norwalk. Los vómitos infectados pueden contener hasta 1 millón de virus por mililitro y solo se necesitan 10-100 virus para transmitir la enfermedad. El contacto con zapatos, manos, ropas o aerosoles contaminados pudo haber sido el responsable de la infección infantil. La naturaleza encapsulada del virus de Norwalk determina que sea resistente a los limpiadores convencionales; para la desinfección se suelen emplear soluciones que contengan lejía recién preparadas y la limpieza con vapor.

RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Cuadro 47.4 Resúmenes clínicos

Coronavirus

Resfriado común: un administrativo de 25 años presenta rinorrea, tos leve y malestar acompañado de febrícula. Un compañero de trabajo ha presentado síntomas semejantes últimamente.
SARS: un hombre de negocios de 45 años regresó de un viaje de 2 semanas de duración a China. Cinco días después de volver a Estados Unidos presentó fiebre de 38,6 °C y tos. En la actualidad percibe que le cuesta más recobrar el aliento.

Norovirus

Virus de Norwalk: el tercer día de un crucero (período de incubación de 24 a 60 horas), un grupo de 45 pasajeros presenta diarrea líquida, náuseas y vómitos que se mantienen durante un período comprendido entre 12 y 60 horas, dependiendo de cada sujeto.

SARS, síndrome respiratorio agudo grave.

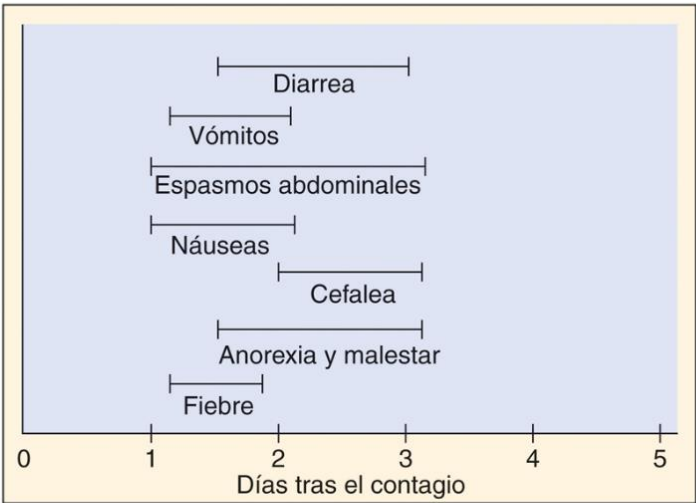


FIG. 47.3 Respuesta tras la ingestión del virus de Norwalk. La gravedad de los síntomas es variable.

Diagnóstico de laboratorio

La aplicación de la RT-PCR a la detección del genoma del norovirus en muestras de heces o emesis ha potenciado la velocidad y la detección del virus en los brotes. Se puede recurrir a la microscopia inmunoelectrónica para concentrar e identificar los virus en las heces. La adición de un anticuerpo contra el posible virus patógeno comporta su agregación, lo que facilita su identificación. Se han desarrollado técnicas de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) con el fin de detectar el virus, el antígeno vírico y los anticuerpos contra el virus. El diagnóstico de otros virus del tipo de los calicivirus entraña mayores dificultades.

Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento específico para la diarrea causada por calicivirus ni otros virus pequeños redondos de la gastroenteritis aparte de la rehidratación por vía oral. Los brotes se pueden minimizar mediante la manipulación cuidadosa de los alimentos y el mantenimiento de la pureza del agua corriente. También es importante el lavado exhaustivo de las manos. El virus de Norwalk resiste el calor (60 °C), el pH 3, la acción de detergentes e, incluso, las concentraciones de cloro del agua potable, de modo que es más resistente a las condiciones ambientales adversas que los poliovirus o los rotavirus. Las superficies contaminadas pueden limpiarse con una dilución de lejía de uso doméstico de 1:50 a 1:10.

Bibliografía

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.

Norovirus

Balows A, Hausler WJ, Lennette EH. *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice*. New York: Springer-Verlag; 1988.

Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Eng J Med*. 1991;325:252–264.

Christensen ML. Human viral gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev*. 1989;2:51–89.

Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. Replication of human noroviruses in stem cell–derived human enteroids. *Science*. Aug 2016;25:aaf5211: http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf5211.

Hall AJ, Vinje J, Lopman B, et al. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1–15.

Hall AJ, Eisenbart VG, Etingüe A, Gould L, Lopman BA, Parashar UD. Epidemiology of Foodborne Norovirus Outbreaks, United States, 2001-2008. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(10):1566–1573: https://dx.doi. org/10.3201/eid1810.120833.

Patel MM, Hall AJ, Vinje J, et al. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol*. 2009;44:1–8.

Tan M, Huang P, Meller J, et al. Mutations within the P2 domain of norovirus capsid affect binding to human histo-blood group antigens: evidence for a binding pocket. *J Virol*. 2003;77:12562–12571.

Coronavirus

Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:836–848.

Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2007;170:1136–1147.

Meulen V, Siddell S, Wege H. *Biochemistry and Biology of Coronaviruses*. New York: Plenum; 1981.

Perlman S. Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:439–450.

Páginas web

Norovirus

Centers for Disease Control and Prevention. Norovirus. https://www.cdc.gov/norovirus/index.html.

Brennan J, Cavallo SJ, Garman K, et al. Notes from the Field: Multiple Modes of Transmission During a Thanksgiving Day Norovirus Outbreak—Tennessee. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2018*. 2017;67:1300–1301: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6746a4.

Hall AJ, Wikswo ME, Pringle K, et al. Vital signs: foodborne norovirus outbreaks—United States, 2009-2012. *MMWR*. 2014;63:1–5: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm63e0603a1.htm?s_cid=mm63e0603a1_e.

Coronavirus

Kamps BS, Hoffmann C. 2003. SARS reference. www.sarsreference. com/sarsref/preface.htm. [fecha de última consulta: 2 de enero de 2019].

Centers for Disease Control and Prevention: Coronavirus. https://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html. [fecha de última consulta: 2 de enero de 2019].

Centers for Disease Control and Prevention: MERS. https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/symptoms.html. [fecha de última consulta: 2 de enero de 2019].

Centers for Disease Control and Prevention: SARS. https://www.cdc.gov/sars/about/fs-SARS.html#symptoms. [fecha de última consulta: 2 de enero de 2019].

National Institute of Allergy and Infectious Diseases: MERS and SARS. https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/mers-and-sars. [fecha de última consulta: 2 de enero de 2019].

Trivedi MN, Malhotra P. 2016. Severe acute respiratory syndrome (SARS). http://emedicine.medscape.com/article/237755-overview. [fecha de última consulta: 2 de enero de 2019].

Estudio de un caso y preguntas

Varios adultos refirieron una diarrea intensa, náuseas, vómitos y febrícula 2 días después de visitar Le Café Grease. Los síntomas eran demasiado graves para atribuirlos a una intoxicación alimentaria o a una gastroenteritis rutinaria, aunque tan solo duraron 24 horas.

1. ¿Qué características diferencian esta enfermedad de una infección por rotavirus?
2. ¿Cuál ha sido la vía más probable de transmisión?
3. ¿Qué características físicas del virus han posibilitado su transmisión por dicha vía?
4. ¿Qué medidas de salud pública se deberían tomar para evitar estos brotes?

48: Paramixovirus

Un niño de 10 años presentaba un cuadro de tos, conjuntivitis y rinitis con fiebre y linfadenopatía que progresó a un exantema que se extendió desde la línea del cabello a la cara y después al cuerpo. En 10 días la enfermedad parecía que comenzaba a remitir, pero 1 semana después de la aparición del exantema comenzó de forma aguda un cuadro de cefalea, vómitos y confusión que progresó a coma, lo que es compatible con el diagnóstico de encefalitis.

1. ¿Cómo se replica el virus del sarampión?
2. ¿Cuáles son los signos característicos del sarampión?
3. ¿Cómo se transmite?
4. ¿Por qué el niño era vulnerable al sarampión?
5. ¿Qué otras complicaciones se asocian con el sarampión?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Paramixovirus

Palabras clave

- Fusión, sincitios, aerosoles, envoltura.
- Sarampión: tos, conjuntivitis, rinitis, fotofobia, manchas de Koplik, exantema, fiebre, PEES, encefalitis tras sarampión.
- Virus de la parotiditis: parotiditis, orquitis, meningitis aséptica.
- Parainfluenza: crup, tos perruna, neumonía.
- VRS: lactantes, neumonía.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño grande, envoltura, genoma ARN (−), proteína de fusión.
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- Los virus parainfluenza y de la parotiditis se unen al ácido siálico y codifican actividad de neuraminidasa (glucoproteína HN); las glucoproteínas del VRS y el virus del sarampión se unen a proteínas.
- La proteína de fusión favorece la entrada y la fusión intercelular (sincitios).
- La respuesta inmunitaria mediada por células es fundamental para el control, pero es patógena.
- Virus del sarampión: exantema maculopapular, fiebre elevada con tos, conjuntivitis, rinitis, manchas de Koplik (lesiones grisáceas de pequeño tamaño en la boca); más grave si hay deficiencia de vitamina A, neumonía de células gigantes en pacientes con déficit de linfocitos T, encefalitis tras sarampión, PEES 5-7 años después debido a una variante del sarampión.
- Virus de la parotiditis: parotiditis, orquitis, meningitis aséptica.
- Virus parainfluenza: resfriado común, crup, bronquitis.
- VRS: resfriado común, neumonía, bronquiolitis, riesgo vital en lactantes prematuros.

Epidemiología

- Transmitidos por aerosoles.

Diagnóstico

- Sintomatología, análisis del genoma mediante RT-PCR en las secreciones respiratorias.

Tratamiento, prevención y control

- Vacuna viva atenuada para los virus del sarampión y de la parotiditis; VRS: inmunización pasiva a los lactantes prematuros de alto riesgo; ribavirina aerosolizada.

PEES, panencefalitis esclerosante subaguda; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; *VRS*, virus respiratorio sincitial.

Los Paramyxoviridae incluyen los géneros *Morbillivirus, Paramyxovirus* y *Pneumovirus* (tabla 48.1). Entre los morbillivirus patógenos para el ser humano figura el virus del **sarampión;** entre los paramixovirus, los virus **parainfluenza** y de la **parotiditis;** y entre los neumovirus, el **virus respiratorio sincitial (VRS)** y los **metaneumovirus.** En 1998, tras un brote de encefalitis grave en Malasia y Singapur, se identificó un nuevo grupo de paramixovirus de gran patogenicidad en el que se incluían dos virus causantes de zoonosis, el virus Nipah y el virus Hendra. Sus viriones tienen morfologías y componentes proteicos similares. Una característica importante de los paramixovirus es su capacidad para inducir **fusión intercelular** (formación de sincitios y células grandes multinucleadas).

Tabla 48.1

Paramyxoviridae

Género	Patógeno humano
Morbillivirus	Virus del sarampión
Paramyxovirus	Virus parainfluenza 1 a 4
	Virus de la parotiditis
Pneumovirus	Virus respiratorio sincitial
	Metaneumovirus

Estos patógenos producen algunas enfermedades importantes muy conocidas. El virus del sarampión provoca una infección generalizada potencialmente grave que se caracteriza por un exantema maculopapuloso. Los virus parainfluenza y los metaneumovirus causan infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, principalmente en niños, como resfriado común, faringitis, laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía. El virus de la parotiditis origina una infección sistémica cuya manifestación clínica más evidente son las paperas. El VRS ocasiona infecciones leves de las vías respiratorias superiores tanto en niños como en adultos, aunque en los recién nacidos puede provocar neumonías potencialmente mortales.

Los virus del sarampión y de la parotiditis solamente tienen **un serotipo,** por lo que una **vacuna atenuada** confiere una protección eficaz. En Estados Unidos y otros países desarrollados, la aplicación de programas de vacunación las han convertido en enfermedades infrecuentes. La reducción del sarampión ha hecho posible la eliminación casi total de sus secuelas graves en estos países. Lamentablemente, en la actualidad se están produciendo en Estados Unidos y Europa brotes extensos y graves de sarampión y parotiditis por el aumento del incumplimiento de los programas de vacunación.

Estructura y replicación

Los paramixovirus son virus relativamente grandes que poseen un genoma compuesto por una molécula de **ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de sentido negativo** (5 a 8×10^6 Da) contenida en una nucleocápside helicoidal rodeada de una **envoltura** pleomórfica de aproximadamente 156 a 300 nm (fig. 48.1). En muchos aspectos son similares a los ortomixovirus, aunque su tamaño es mayor y carecen del genoma segmentado de los virus de la gripe. A pesar de que existen parecidos entre los genomas de los paramixovirus, el orden de las regiones codificadoras de proteínas difiere en los distintos géneros. La tabla 48.2 ofrece una lista de las proteínas de los paramixovirus.

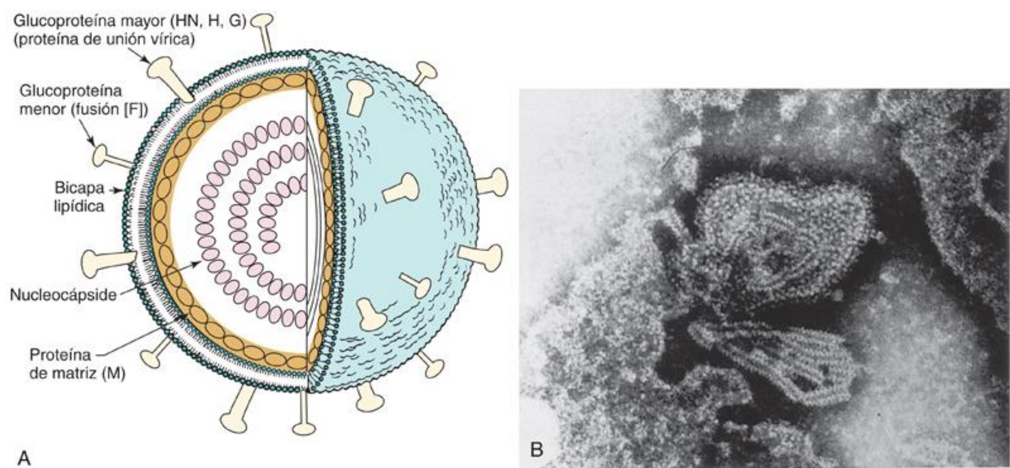


FIG. 48.1 (A) Modelo de paramixovirus. La nucleocápside helicoidal, formada por un ARN monocatenario de sentido negativo y la polimerasa, la nucleoproteína y la proteína mayor, se une a la proteína de la matriz *(M)* en la superficie de la membrana de la envoltura. La nucleocápside contiene actividad de ARN transcriptasa. La envoltura contiene la glucoproteína de unión vírica (hemaglutinina-neuraminidasa *[HN],* hemaglutinina *[H]* o proteína G *[G],* dependiendo del virus) y la proteína de fusión *(F).* (B) Microfotografía electrónica de un paramixovirus desorganizado en el que se observa la nucleocápside helicoidal. (A, Modificada de Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A., 1987. *Review of Medical Microbiology,* 17th ed. Appleton & Lange, Norwalk, CT. B, Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA.)

Tabla 48.2

Principales proteínas codificadas por los paramixovirus

Gen y proteínas[a,b]	Localización en el virión	Función de la proteína
NP: nucleoproteína	Proteína mayor interna	Protección del ARN vírico
P: fosfoproteína y proteínas C y V	Asociación a nucleoproteína	Parte del complejo de transcripción; C y V son antagonistas de las respuestas innatas
M: matriz	Dentro de la envoltura del virión	Ensamblaje de viriones
F: proteína de fusión	Glucoproteína de la envoltura transmembranosa	La proteína favorece la fusión de células, la hemólisis y la entrada del virus
G: glucoproteína (HN, H, G)[c]	Glucoproteína de la envoltura transmembranosa	Proteínas de unión vírica
L: polimerasa (grande)	Asociación a nucleoproteína	Polimerasa

[a] En orden en el genoma.

[b] Los neumovirus también codifican proteínas SH y M2.

[c] Los distintos paramixovirus tienen glucoproteínas diferentes: HN, hemaglutinina-neuraminidasa; H, hemaglutinina; G, glucoproteína.

La nucleocápside está formada por ARN monocatenario de sentido negativo asociado a la nucleoproteína **(NP),** la fosfoproteína polimerasa **(P)** y una proteína de gran tamaño **(L).** La proteína L es la ARN polimerasa, la proteína P facilita la síntesis del ARN y la proteína NP colabora en el mantenimiento de la estructura del genoma. La nucleocápside se une a la proteína de la matriz **(M)** que tapiza el interior de la envoltura del virión. La envoltura contiene dos glucoproteínas, una proteína de fusión **(F)** y una proteína de unión vírica (hemaglutinina-neuraminidasa **[HN],** hemaglutinina **[H]** o glucoproteína **[G]**) (v. cuadro 48.1). Para expresar la actividad de fusión de membrana, la proteína F se debe activar por un mecanismo de escisión proteolítica que genera los glucopéptidos F_1 y F_2, que se mantienen unidos entre sí a través de un puente disulfuro. La transcripción del gen P también da lugar a proteínas adicionales (V, C y W) que ayudan a eludir los mecanismos de protección innatos del huésped.

Cuadro 48.1 Características propias de Paramyxoviridae

Virión grande constituido por un genoma de ARN de sentido negativo en una nucleocápside helicoidal rodeada por una envoltura.
Los tres géneros se pueden distinguir por las actividades de la proteína de unión vírica: la **HN** del virus parainfluenza y del virus de la parotiditis se une al ácido siálico y a los eritrocitos (hemaglutinina y actividad neuraminidasa), la neuraminidasa facilita la salida de la célula; la **H** del virus del sarampión se une a receptores de proteínas y también tiene actividad de hemaglutinina; la **G** del VRS se une a las células pero carece de esta actividad.
El virus se multiplica en el citoplasma.
Los viriones entran en la célula por fusión con la membrana plasmática y emergen a través de esta sin destruir la célula.
Los virus inducen una fusión entre células, y generan células gigantes multinucleadas **(sincitios).**
La **inmunidad mediada por células** es la responsable de la mayoría de los síntomas, pero es esencial para controlar la infección.
Paramyxoviridae se transmiten por las **gotas respiratorias**, e inician su infección en las vías respiratorias.
Los virus del sarampión y la parotiditis causan viremia y se diseminan a otras partes del cuerpo.

La replicación de los paramixovirus se inicia con la unión de la glucoproteína HN, H o G de la envoltura del virión a sus receptores. La HN de los virus parainfluenza se une al ácido siálico de los glucolípidos y las glucoproteínas de la superficie celular. Al igual que el virus de la gripe, estos virus utilizan la actividad neuraminidasa para hidrolizar el ácido siálico de las glucoproteínas víricas y celulares para evitar su fijación a la célula y a las proteínas de la célula infectada para facilitar la salida de la célula. Los otros paramixovirus se unen a receptores de proteínas y no precisan actividad neuraminidasa. La proteína F estimula la fusión de la envoltura a la membrana plasmática. Los paramixovirus también son capaces de inducir una fusión intercelular que da lugar a células gigantes multinucleadas (sincitios).

La replicación del genoma se produce de forma similar a la de otros virus ARN de cadena negativa (p. ej., rabdovirus). La ARN polimerasa se introduce en la célula como un componente de la nucleocápside. La transcripción, la síntesis proteica y la replicación del genoma tienen lugar en el citoplasma de la célula huésped. El genoma se transcribe en ARN mensajeros (ARNm) individuales y un molde completo positivo de ARN. Los nuevos genomas se unen a las proteínas L, N y P para formar nucleocápsides helicoidales que a su vez se asocian a las proteínas M de las membranas plasmáticas, modificadas con glucoproteína vírica. Las glucoproteínas se sintetizan y se procesan de manera semejante a las glucoproteínas celulares. Los viriones maduros atraviesan por gemación la membrana plasmática de la célula huésped y la abandonan sin destruirla. En la figura 48.2 se ilustra la replicación de los paramixovirus por medio del ciclo infeccioso del VRS.

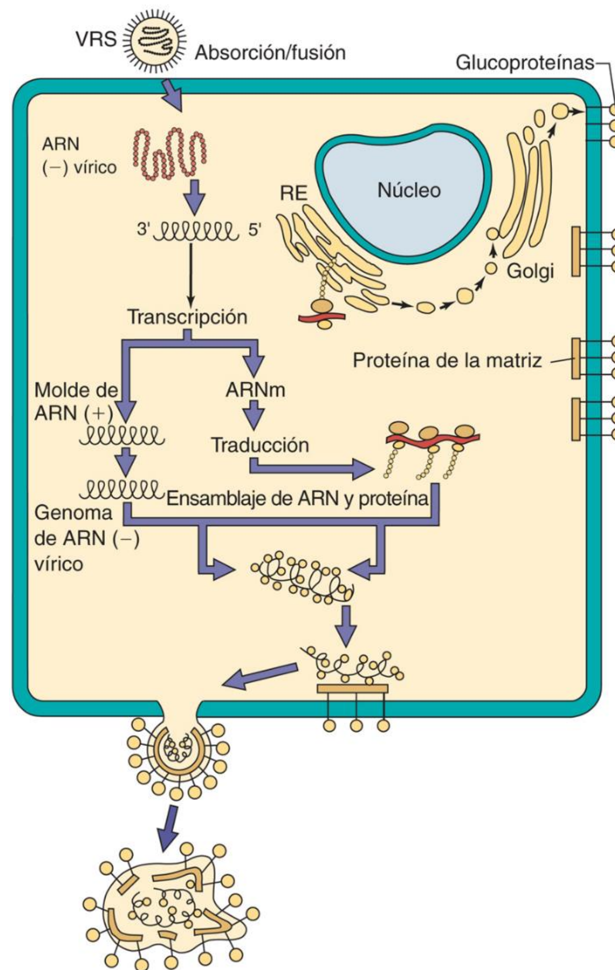


FIG. 48.2 Replicación de los paramixovirus. El virus se une a glucolípidos o proteínas, y se fusiona a la superficie celular. A partir del genoma se transcriben ARN mensajeros *(ARNm)* individuales para cada proteína y un molde completo. La replicación tiene lugar en el citoplasma. Las proteínas se asocian con el nuevo genoma y la nucleocápside se une a la matriz y a la membrana plasmática modificada con glucoproteínas. El virus abandona la célula por gemación. *(–),* sentido negativo; *(+),* sentido positivo; *RE,* retículo endoplasmático; *VRS,* virus respiratorio sincitial. (Modificada de Balows, A., et al., 1988. *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Principles and Practice.* Springer-Verlag, New York, NY.)

Virus del sarampión

El sarampión es uno de los cinco exantemas clásicos de la infancia, junto con la rubéola, la roséola, el eritema infeccioso y la varicela. Históricamente era una de las infecciones víricas más habituales y desagradables, con posibles secuelas. Con anterioridad al año 1960, el exantema con fiebre elevada, tos, conjuntivitis y rinitis afectaba a más del 90% de la población de edad inferior a 20 años. En el ámbito mundial, en las poblaciones sin vacunar el sarampión sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad (>10 millones de casos al año) y mortalidad (120.000 muertes en 2012). El desarrollo de programas de vacunación efectivos ha convertido al sarampión en una enfermedad rara en los países desarrollados, pero sigue habiendo niños no vacunados o que no reciben las dosis de recuerdo, por lo que se siguen produciendo brotes de sarampión.

Patogenia e inmunidad

El virus del sarampión puede infectar muchos tipos celulares por la presencia de sus receptores, CD46 (proteína reguladora del complemento) y la nectina, similar al receptor del virus de la poliomielitis 4 (PVRL4), en las células epiteliales y en otros tipos celulares, y de CD150 (una molécula de activación de la transmisión de señales en el linfocito) en las células dendríticas y los linfocitos. La unión a CD150 favorece la propagación virémica en las células dendríticas y los linfocitos B y T de todo el cuerpo. El virus del sarampión es conocido por su facilidad para provocar la fusión celular, que da lugar a células gigantes (cuadro 48.2), y por su capacidad para pasar directamente de una célula a otra y eludir el control de la respuesta humoral. La producción vírica tiene lugar cuando finalmente se produce la lisis celular. En determinados tipos de células (p. ej., células del cerebro humanas) pueden aparecer infecciones persistentes sin que se dé ningún proceso de lisis.

Cuadro 48.2 Mecanismos patogénicos del virus del sarampión

El virus infecta las células epiteliales de las vías respiratorias.
El virus experimenta una diseminación sistémica por los linfocitos y por **viremia.**
El virus se replica en las células de la conjuntiva, las vías respiratorias, el aparato urinario, el sistema linfático, los vasos sanguíneos y el SNC.
El exantema está provocado por la respuesta de los linfocitos T a las células epiteliales infectadas por el virus.
La **inmunidad mediada por células** es esencial para controlar la infección.
Pueden producirse secuelas en el SNC debidas a la inmunopatogenia (encefalitis postinfección del sarampión) o desarrollo de mutantes defectuosos (panencefalitis esclerosante subaguda).

SNC, sistema nervioso central.

El virus del sarampión es **sumamente contagioso** y se transmite de una persona a otra a través de **gotitas respiratorias** (fig. 48.3). Tras la replicación local del virus en las células epiteliales de las vías respiratorias, el virus infecta los monocitos y los linfocitos y se disemina por el sistema linfático y mediante viremia asociada a células. La amplia diseminación del virus provoca una infección de la conjuntiva, las vías respiratorias, el aparato urinario, los pequeños vasos sanguíneos, el sistema linfático y el sistema nervioso central. El exantema típico **maculopapuloso** del sarampión es producido por la inflamación debida a la acción de los linfocitos T inmunes dirigidos contra las células epiteliales infectadas. La mayoría de los pacientes se recupera del exantema y conserva una **inmunidad durante toda la vida** contra este virus. Los casos mortales pueden deberse a neumonía, diarrea o encefalitis. La figura 48.4 muestra la evolución cronológica de la infección por el virus del sarampión.

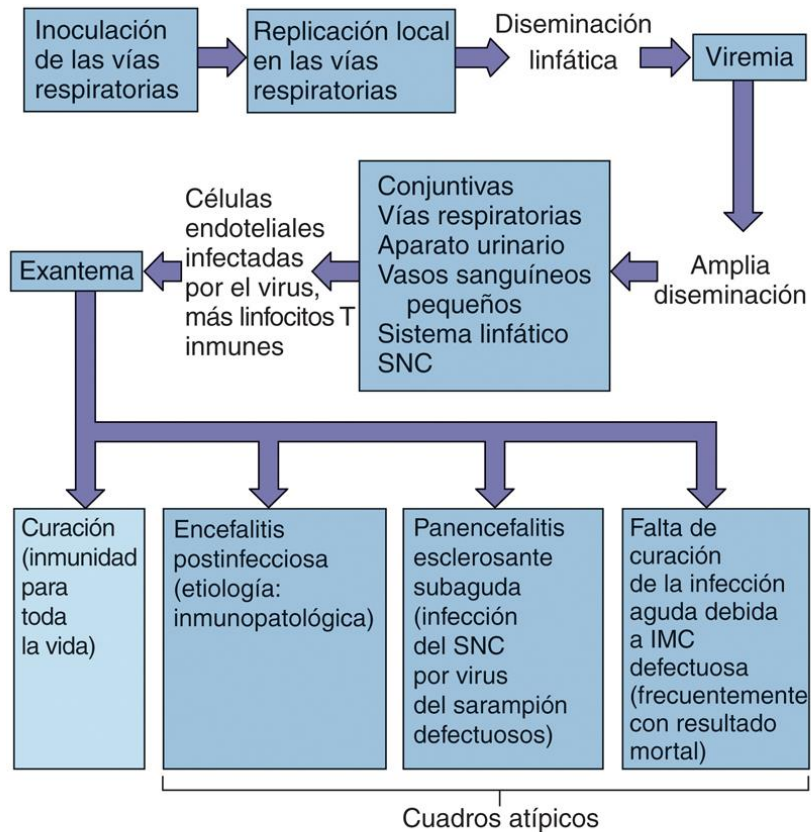


FIG. 48.3 Mecanismos de diseminación del virus del sarampión en el interior del organismo y patogenia del sarampión. *IMC,* inmunidad celular; *SNC,* sistema nervioso central.

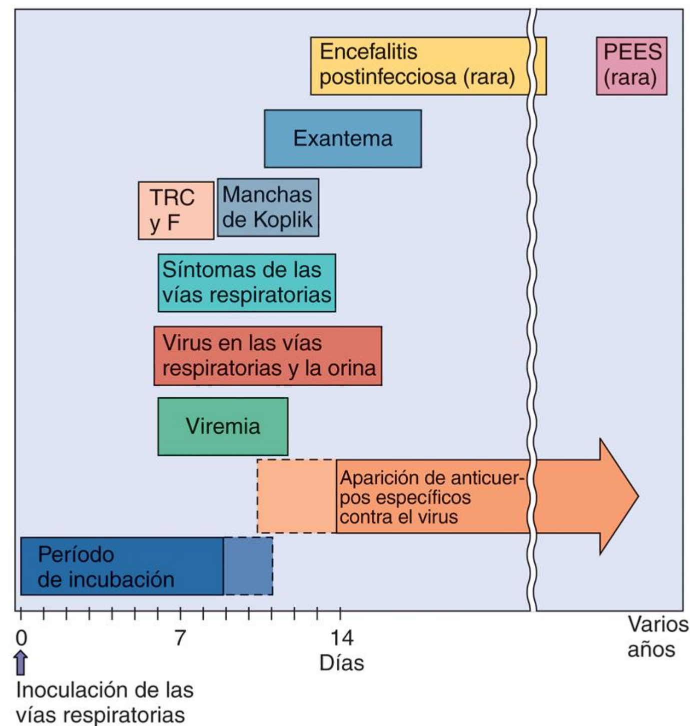


FIG. 48.4 Evolución cronológica de la infección por el virus del sarampión. Los síntomas prodrómicos característicos son tos, rinitis, conjuntivitis y fotofobia *(TRC y F)*, seguidos de la aparición de manchas de Koplik y exantema. *PEES*, panencefalitis esclerosante subaguda.

El virus del sarampión puede provocar encefalitis a través de tres mecanismos: 1) infección directa de las neuronas; 2) encefalitis postinfecciosa, la cual podría contar con mediación inmunitaria, y 3) panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) provocada por una variante defectuosa del virus del sarampión que se origina durante la fase aguda del cuadro. El virus de la PEES se replica escasamente, se mantiene asociado a las células y origina efectos citopatológicos en las neuronas y sintomatología muchos años después de la enfermedad aguda.

El virus del sarampión y otros paramixovirus son excelentes inductores de interferón (IFN) α e IFN-β, pero también poseen mecanismos para antagonizar sus acciones. La inmunidad celular es esencial para el control de la infección por el virus del sarampión, ya que una gran parte de la producción del virus tiene lugar antes de la muerte celular, y la transmisión intercelular mediante fusión favorece la evasión de los anticuerpos. Los niños con deficiencias en los linfocitos T infectados por este virus presentan un cuadro atípico de **neumonía de células gigantes sin exantema.** La respuesta inmunitaria también es responsable de la mayor parte de los síntomas del sarampión. El sarampión es más grave en pacientes con déficit de vitamina A. La vitamina A es importante para la función adecuada de los linfocitos T y para la resolución de la infección por el virus del sarampión. Los anticuerpos, incluidos los anticuerpos maternos y los debidos a la inmunización pasiva, pueden bloquear la diseminación virémica del virus pero no la intercelular y evitar o mitigar la enfermedad. Solo hay un serotipo de sarampión, y la protección inmunitaria contra la enfermedad futura dura toda la vida.

La infección por el virus del sarampión es inmunosupresora. El virus deprime la respuesta inmunitaria mediante: 1) la infección directa y la destrucción de los monocitos y los linfocitos B y T, y 2) la depresión de la producción de interleucina (IL) 12 y de las respuestas de los linfocitos T cooperadores de tipo TH1. La depresión de las respuestas inmunitarias mediadas por células y las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado aumenta el riesgo de sufrir infecciones oportunistas concurrentes y de otro tipo. Esta inmunodepresión dura semanas o meses después de la enfermedad.

Epidemiología

El sarampión es una de las infecciones más contagiosas conocidas (cuadro 48.3). El virus se propaga con eficacia en las secreciones respiratorias antes y después del inicio de los síntomas característicos. En un hogar, aproximadamente el 90% de los sujetos vulnerables expuestos se infecta, y el 95% de estos desarrolla un cuadro clínico.

Cuadro 48.3 Epidemiología del sarampión

Factores de la enfermedad/víricos

El virus tiene un virión con envoltura grande que se inactiva fácilmente por desecación y en medio ácido.
El período de contagio precede a los síntomas.
Muy contagioso, con una tasa de infectividad del 95%.

El único huésped es el ser humano.
Solamente existe un serotipo.
La inmunidad es para toda la vida.

Transmisión

Inhalación de gotas respiratorias de gran tamaño.

¿Quién corre riesgos?

Individuos sin vacunar, especialmente lactantes de <1 año de edad.
Individuos con malnutrición, especialmente con déficit de vitamina A, que presentan cuadros más graves.
Individuos inmunodeprimidos, que presentan cuadros más graves.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
El virus es endémico desde otoño hasta primavera, posiblemente debido a la aglomeración de gente en lugares cerrados.

Métodos de control

Se puede administrar una vacuna viva atenuada (variantes Schwarz o Moraten de la cepa Edmonston B).
Tras la exposición se puede administrar una inmunoglobulina sérica.

El virus del sarampión tan solo posee un serotipo, únicamente infecta al ser humano y la infección suele manifestarse con síntomas. Estas propiedades facilitaron el desarrollo de un programa de vacunación eficaz. Una vez que se introdujo la vacunación, en Estados Unidos la incidencia anual de casos de sarampión descendió espectacularmente, de 300 a 1,3 por 100.000 (estadísticas estadounidenses de 1981 a 1988). Este cambio representa una reducción del 99,5% de la incidencia de la infección con respecto al período prevacunal de 1955 a 1962. La incidencia de casos de sarampión se debe notificar a los departamentos de salud federales y estatales. En las áreas que carecen de un programa de vacunación, las epidemias tienden a aparecer en ciclos de 1 a 3 años cuando se ha acumulado un número suficiente de personas vulnerables. Muchos de estos casos se producen en niños en edad preescolar que no se han vacunado y que viven en grandes áreas urbanas. La incidencia de la infección alcanza un máximo en invierno y primavera. El sarampión sigue siendo habitual en los países en vías de desarrollo, especialmente en individuos que se niegan a ser vacunados o que no han recibido una dosis de recuerdo en la adolescencia. A pesar de la eficacia de los programas de vacunación, el mal cumplimiento y la población aún no vacunada (niños menores de 2 años) siguen condicionando que haya personas susceptibles. El virus puede reaparecer en una comunidad o bien puede llegar a ella a través de inmigrantes procedentes de regiones del planeta que carecen de programas de vacunación eficaces. Los brotes de sarampión son más frecuentes de nuevo en Estados Unidos, Francia e Inglaterra. En Estados Unidos, los brotes suelen iniciarse por casos importados de otros países, y después se extienden a personas no vacunadas o que no han recibido el refuerzo, incluidos los lactantes. Se ha relacionado un brote de sarampión en una escuela infantil (10 niños de edad excesivamente corta como para haber recibido la vacuna y dos adultos) con un lactante originario de Filipinas.

Los sujetos inmunodeprimidos, desnutridos y con déficit de vitamina A aquejados de sarampión pueden ser incapaces de eliminar la infección, lo que provoca su muerte. El sarampión es la principal causa de muerte en niños de 1 a 5 años de edad en varios países que no tienen programas de vacunación eficaces.

Enfermedades clínicas

El sarampión es una enfermedad febril grave (tabla 48.3). El período de incubación dura de 7 a 13 días y el pródromo empieza con 2 a 4 días de **fiebre elevada** y **«TRC y F» (tos, rinitis, conjuntivitis y fotofobia).** La infectividad de la enfermedad es máxima a lo largo de este período.

Tabla 48.3

Consecuencias clínicas de la infección por el virus del sarampión

Enfermedad	Síntomas
Sarampión	Exantema maculopapuloso característico, tos, conjuntivitis, rinitis, fotofobia, manchas de Koplik *Complicaciones:* otitis media, laringotraqueobronquitis, neumonía, ceguera, encefalitis
Sarampión atípico	Exantema más intenso (más marcado en zonas distales); posibles vesículas, petequias, púrpura o urticaria
Encefalitis tras sarampión	Inicio agudo de cefalea, confusión, vómitos, posible coma tras la desaparición del exantema
Panencefalitis esclerosante subaguda	Síntomas del sistema nervioso central (p. ej., cambios de la personalidad, comportamiento y memoria; contracciones mioclónicas; espasticidad; ceguera)

Dos días después del período prodrómico aparecen las típicas lesiones de las membranas mucosas conocidas como **manchas de Koplik** (fig. 48.5). Casi siempre se localizan en la mucosa bucal junto a los molares, aunque también pueden encontrarse en otras membranas mucosas, como las conjuntivas y la mucosa vaginal. Estas lesiones vesiculares, que duran de 24 a 48 horas, suelen ser pequeñas (1 a 2 mm) y se describen como granos de sal rodeados de un halo rojizo. Su aparición en la cavidad bucal permite establecer el diagnóstico de certeza del sarampión.



FIG. 48.5 Manchas de Koplik en la boca y exantema. Las manchas de Koplik suelen preceder al exantema del sarampión, y se pueden observar durante los primeros 1 o 2 días tras la aparición del exantema. (Por cortesía del Dr. J.I. Pugh, St Albans City Hospital, West Hertfordshire, England. De Emond, R.T.D., Rowland, H.A.K., 1995. *A Color Atlas of Infectious Diseases,* third ed. Mosby, London, UK.)

A lo largo de las 12-24 horas siguientes a la aparición de las manchas de Koplik comienza a formarse el **exantema** del sarampión inmediatamente debajo de las orejas, el cual se extiende por todo el cuerpo. El **exantema es maculopapuloso** y suele ser muy extenso, y las lesiones confluyen de manera frecuente. El exantema, que tarda de 1 a 2 días en cubrir todo el cuerpo, desaparece en el mismo orden con que avanzó en el organismo. La fiebre es más elevada y el paciente se siente más débil el día de aparición del exantema (fig. 48.6).

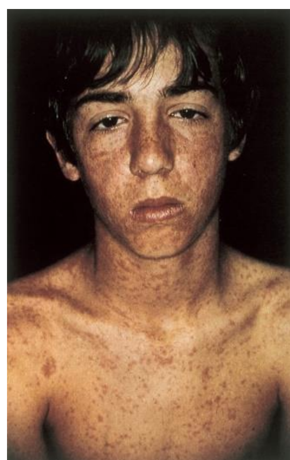


FIG. 48.6 Exantema del sarampión. (A) Hay un exantema maculopapular en la cara, que se hace confluente. (B) Después el exantema aparece en el tronco. (De Habif, T.P., 2015. *Clinical Dermatology: Color Guide to Diagnosis and Therapy,* sixth ed. ©2015, Elsevier.)

La **neumonía,** que también puede ser una complicación grave, es responsable del 60% de las muertes causadas por el sarampión. La mortalidad asociada a la neumonía, igual que la incidencia de las otras complicaciones relacionadas con el sarampión, es mayor en los sujetos desnutridos y en las edades extremas de la vida. En los pacientes con neumonía asociada al virus del sarampión es frecuente que aparezca una infección **bacteriana secundaria.**

Una de las complicaciones más temidas del sarampión es la **encefalitis,** que llega solo a afectar al 0,5% de los infectados y es mortal en el 15% de los casos. La encefalitis no suele aparecer durante la fase aguda de la enfermedad, sino que acostumbra a manifestarse entre 7 y 10 días después de su inicio. Esta **encefalitis postinfecciosa** se debe a reacciones inmunopatológicas, se asocia a un proceso de desmielinización de las neuronas y afecta con una mayor frecuencia a niños mayores y adultos.

En sujetos vacunados con la vacuna inactivada antigua y que posteriormente contrajeron una infección por el virus epidémico se produjeron casos de **sarampión atípico.** Rara vez se da en los individuos vacunados con la vacuna basada en el virus atenuado. La sensibilización previa con protección insuficiente estimula la respuesta inmunopatológica como consecuencia de la exposición al virus del sarampión epidémico. La enfermedad debuta de forma brusca y se caracteriza por unas manifestaciones más intensas del sarampión.

Las infecciones del niño inmunodeprimido y malnutrido, especialmente con déficit de vitamina A, causan la enfermedad sarampionosa más grave (caso clínico 48.1). En los niños que carecen de inmunidad mediada por los linfocitos T aparece una **neumonía de células gigantes sin exantema.** Mientras que la tasa de mortalidad del sarampión en Estados Unidos es de tan solo el 0,1%, en los niños con desnutrición las complicaciones, los casos de infección bacteriana secundaria grave y los casos que cursan con neumonía registran una mortalidad del 60%.

Caso clínico 48.1 Sarampión en niños inmunodeprimidos

La ausencia de una respuesta inmunitaria celular permite que la infección por sarampión progrese en los pacientes inmunodeprimidos y tenga una mala evolución. En un caso publicado por Pullan y cols. (*Br Med J* 1:1562- 1565, 1976), una niña que recibía quimioterapia por una LLA fue tratada con inmunoglobulina de banco a los 3 días de haberse expuesto al sarampión. A pesar del tratamiento con IgG, a los 23 días de la exposición la paciente presentó un exantema de tipo sarampionoso extenso, que se hizo hemorrágico. Tuvo fiebre de 39,5 °C y bronconeumonía. Se cultivó el virus del sarampión en las secreciones nasofaríngeas y la inmunohistoquímica demostró células gigantes (sincitiales) que contenían el antígeno del sarampión en las secreciones. Se interrumpió la quimioterapia y recibió varias dosis masivas de inmunoglobulina. La paciente empezó a mejorar 1 mes después de aparecerle el exantema.

En otro caso, un niño que recibió tratamiento por una LLA durante 2,5 años sufrió infecciones graves por el virus del herpes simple en la boca y herpes zóster en el tronco. Durante el tercer año de tratamiento el paciente se expuso al sarampión a través de su hermana y recibió IgG de banco. A los 19 días aparecieron síntomas respiratorios leves, sin exantema. A los 29 días el paciente se negó a acudir a la escuela y presentó comportamientos anormales. Esos cambios de conducta evolucionaron. A las 9 semanas sufrió convulsiones motoras focales, obnubilación progresiva, habla farfullante y confusión, que evolucionaron al coma con fallecimiento a los 8 días de aparecer las convulsiones. La serología demostró ausencia de anticuerpos contra el sarampión. La autopsia evidenció presencia de citomegalovirus en los pulmones, pero no de sarampión. El encéfalo mostró una degeneración extensa, pero no se aisló virus de las muestras. Los cortes del encéfalo mostraron cuerpos de inclusión intranucleares y citoplasmáticos grandes con estructuras tubulares, que se parecían a las nucleocápsides del sarampión en el citoplasma. La inmunofluorescencia con anticuerpos obtenidos de individuos con **PEES** o anticuerpos antisarampión indicaron que existía antígeno del sarampión. Estos casos ilustran la extensa patología que puede producir el sarampión en pacientes que no tienen una respuesta competente de los linfocitos T. La ausencia de control inmunitario permitió que el virus progresara hacia el encéfalo, donde él mismo o una variante (PEES) determinaron las lesiones que cursaron con encefalitis.

LLA, leucemia linfoblástica aguda; *PEES,* panencefalitis esclerosante subaguda.

La **PEES** es una secuela neurológica muy tardía del sarampión de extraordinaria gravedad que afecta aproximadamente a 7 pacientes de cada millón. La incidencia de la PEES se ha reducido drásticamente como consecuencia de la aplicación de los programas de vacunación contra el sarampión.

Esta enfermedad aparece cuando un virus defectuoso del sarampión sobrevive en el cerebro, afecta a múltiples partes del encéfalo (panencefalitis) y actúa como un virus lento. El virus puede multiplicarse y diseminarse directamente de una célula a otra, pero no se libera. La PEES es más prevalente en niños que se infectaron por primera vez con anterioridad a los 2 años de edad, y se manifiesta aproximadamente 7 años después del sarampión clínico. El paciente presenta cambios de personalidad, comportamiento, cognición y memoria, seguidos de contracciones mioclónicas, ceguera y espasmos, y termina progresando al coma y la muerte. Los pacientes con PEES suelen presentar niveles elevados de anticuerpos contra el virus del sarampión en la sangre y el líquido cefalorraquídeo. En las neuronas pueden detectarse el genoma y los antígenos del virus del sarampión, así como cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A (estos cuerpos de inclusión suelen ser un marcador de los virus del herpes simple, pero también se observan en la PEES).

Diagnóstico de laboratorio

Las manifestaciones clínicas del sarampión suelen ser tan características que rara vez se necesitan pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico. No se debe proceder al aislamiento del virus del sarampión. Las muestras recomendadas son las secreciones de las vías respiratorias, la orina, la sangre y el tejido cerebral. Lo mejor es recoger muestras respiratorias y de sangre durante la fase prodrómica y hasta 1-2 días tras la aparición del exantema. El antígeno del virus del sarampión se puede detectar mediante técnicas de inmunofluorescencia en las células faríngeas o en muestras de sedimento urinario; el genoma de este virus se puede detectar a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en muestras de secreciones de las vías respiratorias, orina, sangre y tejido cerebral. En células obtenidas de las vías respiratorias superiores y del sedimento urinario, teñidas con Giemsa, se pueden observar los efectos citopatológicos característicos, como la presencia de células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión citoplasmáticos.

Cuando el exantema aún está presente se pueden detectar los anticuerpos, especialmente la inmunoglobulina (Ig) M.

Tratamiento, prevención y control

La vacuna atenuada contra el virus del sarampión, que se utiliza desde 1963, es la responsable de una reducción significativa de la incidencia del sarampión en Estados Unidos. Actualmente se utilizan las cepas Schwarz o Moraten de la vacuna inicial basada en la cepa Edmonston B. La vacuna atenuada se administra a todos los niños a los 12 meses de edad, cuando las respuestas de los linfocitos T ya están suficientemente maduras y ya se han eliminado los anticuerpos procedentes de la madre. La vacuna se administra en combinación con las vacunas contra la parotiditis y la rubéola **(vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola [SPR])** y la vacuna contra la varicela (cuadro 48.4). A pesar de que la inmunidad conferida es eficaz en más del 95% de los individuos vacunados en la primera infancia, en numerosos estados de Estados Unidos se recomienda llevar a cabo una nueva vacunación en todos los niños antes de su acceso a la enseñanza secundaria o la universidad. Debido al carácter tan contagioso del sarampión, la inmunidad de grupo inducida por la vacuna es muy importante para evitar la propagación del virus en la población. La disminución de la población inmunizada al 93% supone un riesgo de que se produzca un brote de sarampión. La autocomplacencia y la información incorrecta acerca de los riesgos de la inmunización hicieron que muchos padres no vacunasen a sus hijos, exponiéndoles al riesgo de sufrir la infección y la enfermedad y convirtiéndoles en fuentes de contagio.

Cuadro 48.4 Vacuna de sarampión-parotiditis-rubéola

Composición: virus vivos atenuados.
Sarampión: subcepas Schwarz o Moraten de la cepa Edmonston B.
Parotiditis: cepa Jeryl Lynn.
Rubéola: cepa RA/27-3.
Programa de vacunación: a los 12 meses, y a los 4-6 años o antes de entrar en la escuela secundaria (12 años).
Eficacia: 95% de inmunidad para toda la vida con una única dosis.

Datos de https://www.vaccines.gov/diseases/.

El sarampión lo produce un virus que podría ser erradicado por medio de medidas apropiadas, ya que se trata de un virus restringido al ser humano que contiene un único serotipo. Las dificultades que implica la distribución de la vacuna a regiones carentes de dispositivos de refrigeración adecuados (como sucede en África) y las redes de distribución han impedido su eliminación.

Los hospitales de las áreas que padecen epidemias de sarampión pueden verse obligados a vacunar o comprobar el estado inmunitario de sus empleados con el fin de reducir el riesgo de transmisión nosocomial. La vacuna contra SPR no debe administrarse a mujeres embarazadas, pacientes inmunodeprimidos e individuos alérgicos a la gelatina o la neomicina (componentes de la vacuna). Los individuos inmunodeprimidos vulnerables expuestos al virus han de recibir una inmunoglobulina para reducir el riesgo y la gravedad de la enfermedad clínica. Este producto es más eficaz cuando se administra a lo largo de los 6 días siguientes a la exposición. El tratamiento con dosis elevadas de vitamina A reduce el riesgo de mortalidad por sarampión y es una pauta recomendada por la Organización Mundial de la Salud. No existe ningún tratamiento antiviral específico contra el sarampión.

Virus parainfluenza

Los virus parainfluenza, que se descubrieron a finales de la década de 1950, son virus respiratorios que suelen provocar **síntomas moderados similares a los del resfriado,** aunque también pueden provocar **afecciones graves de las vías respiratorias.** Dentro del género parainfluenza existen cuatro tipos serológicos patógenos para el ser humano. Los tipos 1, 2 y 3 solo son comparables al VRS como causas importantes de infecciones graves de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños. Suelen provocar sobre todo **laringotraqueobronquitis (crup).** El tipo 4 solamente origina una infección moderada de las vías respiratorias superiores en niños y adultos.

Patogenia e inmunidad

Los virus parainfluenza infectan las células epiteliales de las vías respiratorias superiores (cuadro 48.5). El virus se replica con mayor rapidez que los virus del sarampión y la parotiditis, y puede dar lugar a la formación de células gigantes y lisis celular. A diferencia de los virus del sarampión y la parotiditis, los virus parainfluenza rara vez provocan viremia. Los virus permanecen generalmente en las vías respiratorias superiores y tan solo causan síntomas de resfriado. Aproximadamente, en el 25% de los casos el virus se disemina hacia las vías respiratorias inferiores, y la enfermedad puede evolucionar a una laringotraqueobronquitis grave en un 2-3% de los pacientes.

Cuadro 48.5 Mecanismos patógenos de los virus parainfluenza

Existen cuatro serotipos de virus parainfluenza.
La infección está **limitada a las vías respiratorias;** lo más frecuente es una afección de las vías respiratorias superiores, pero pueden producirse cuadros graves con las infecciones de las vías respiratorias inferiores.
Los virus parainfluenza *no* causan viremia ni producen una enfermedad sistémica.
Entre los cuadros se incluyen síntomas **parecidos al resfriado, bronquitis** (inflamación de los bronquios) y **crup** (laringotraqueobronquitis).
La infección provoca una inmunidad protectora de corta duración.

La respuesta de inmunidad celular ocasiona lesiones celulares a la vez que confiere protección. Las respuestas de IgA son protectoras, pero de corta duración. Los virus parainfluenza manipulan la inmunidad celular para limitar el desarrollo de memoria inmunitaria. Los múltiples serotipos y la corta duración de la inmunidad tras la infección natural hacen que las reinfecciones sean habituales, aunque provocan un cuadro más leve, lo que sugiere una inmunidad por lo menos parcial.

Epidemiología

Los virus parainfluenza son ubicuos y su infección es habitual (cuadro 48.6). El virus se transmite por contacto de una persona con otra, así como a través de las gotitas respiratorias. En lactantes y niños menores de 5 años suele producirse una infección primaria. Se producen reinfecciones a lo largo de toda la vida, lo que indica que la inmunidad es breve. Las infecciones por los virus parainfluenza de los tipos 1 y 2, las causas principales de la laringotraqueobronquitis, suelen aparecer en otoño, mientras que las infecciones por los virus parainfluenza de tipo 3 se producen durante todo el año. Todos estos virus se extienden rápidamente en los hospitales y pueden provocar brotes epidémicos en los servicios de neonatología y pediatría.

Cuadro 48.6 Epidemiología de las infecciones por el virus parainfluenza

Factores de la enfermedad/víricos

El virus tiene un gran virión con envoltura que se inactiva fácilmente con la desecación y el medio ácido.
El período de contagio es anterior a los síntomas y puede producirse en ausencia de estos.
El único huésped es el ser humano.
Al cabo de cierto tiempo puede darse una reinfección.

Transmisión

Inhalación de gotas respiratorias de gran tamaño.

¿Quién corre riesgos?

Niños: riesgo de enfermedad moderada o laringotraqueobronquitis.
Adultos: riesgo de reinfección con síntomas más leves.

Geografía/estación

El virus es ubicuo en todo el mundo.
La incidencia es estacional.

Métodos de control

No existen métodos de control.

Enfermedades clínicas

Los virus parainfluenza 1, 2 y 3 pueden provocar síndromes de las vías respiratorias que comprenden desde una **infección leve de las vías respiratorias superiores** similar a un resfriado (rinitis, faringitis, bronquitis leve, sibilancias y fiebre) hasta **bronquiolitis** y **neumonía.** Los niños de más edad y los adultos suelen experimentar infecciones más leves que las que se observan en los niños pequeños, aunque los ancianos pueden padecer neumonías.

Una infección por el virus parainfluenza en los lactantes puede ser más grave que las infecciones de los adultos, y provoca bronquiolitis, neumonía y, especialmente, laringotraqueobronquitis (crup). La **laringotraqueobronquitis** provoca una inflamación subglótica que puede obstruir las vías respiratorias. Los pacientes infectados presentan ronquera, tos seca, taquipnea, taquicardia y retracción supraesternal tras un período de incubación de 2 a 6 días. La mayoría de los niños se recupera después de 48 horas. El principal diagnóstico diferencial es la epiglotitis provocada por *Haemophilus influenzae*.

Diagnóstico de laboratorio

Las técnicas rápidas de RT-PCR son el método de elección para detectar e identificar los virus parainfluenza en las secreciones respiratorias. El virus parainfluenza se aísla en muestras de lavados nasales y secreciones respiratorias, y crece bien en células primarias de riñón de mono. Al igual que otros paramixovirus, los viriones son frágiles durante el transporte al laboratorio, y no se pueden congelar a −20 °C. La presencia de células infectadas por el virus en aspirados, o en cultivos celulares, se relaciona con el hallazgo de sincitios y se identifica mediante técnicas de inmunofluorescencia. De manera semejante a la hemaglutinina de los virus de la gripe, la hemaglutinina de los virus parainfluenza estimula la hemadsorción y la hemaglutinación. El serotipo del virus se puede determinar utilizando un anticuerpo específico que inhiba la infección (neutralización) y la hemadsorción o la hemaglutinación (inhibición de la hemaglutinación).

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la laringotraqueobronquitis consiste en la administración de vahos fríos o calientes y un cuidadoso control de las vías aéreas superiores. Rara vez será necesaria la intubación. No se dispone de compuestos antivirales específicos.

La vacunación con virus inactivados es ineficaz, posiblemente debido a su incapacidad de inducir la secreción de anticuerpos locales ni una inmunidad celular adecuada. No existen vacunas atenuadas.

Virus de la parotiditis

El virus de la parotiditis es el agente etiológico de una **parotiditis** aguda benigna (tumefacción dolorosa de las glándulas salivales). Rara vez se observa parotiditis en los países que recomiendan el uso de la vacuna atenuada, la cual se administra junto con la del sarampión y la de la rubéola, pero recientemente se han producido brotes.

El virus de la parotiditis se aisló en huevos embrionados en 1945, y en cultivos celulares en 1955. El virus está más relacionado con el virus parainfluenza de tipo 2, pero no existe inmunidad cruzada con los virus parainfluenza.

Patogenia e inmunidad

La glucoproteína NH del virus de la parotiditis se une al ácido siálico e inicia la infección de las células epiteliales de las vías respiratorias superiores. El virus progresa hasta la glándula parótida, bien a través del conducto de Stenon o por viremia (cuadro 48.7). Al igual que otros paramixovirus, la parotiditis da lugar a la formación de sincitios. El virus se disemina por viremia por todo el organismo hasta los testículos, los ovarios, el páncreas, la glándula tiroides y otros órganos. La infección del sistema nervioso central, especialmente de las meninges, se da hasta en el 50% de los infectados (fig. 48.7). Los linfocitos T son importantes para la resolución de la enfermedad, aunque también pueden causar inmunopatogenia. Las respuestas inflamatorias producen tumefacción glandular y son las principales responsables de la aparición de síntomas. La figura 48.8 muestra la evolución cronológica de la infección en el ser humano. Solo hay un serotipo del virus de la parotiditis, y la inmunidad se mantiene a lo largo de toda la vida.

Cuadro 48.7 Mecanismos patógenos del virus de la parotiditis

El virus infecta las células epiteliales de las vías respiratorias.
El virus experimenta una diseminación sistémica por viremia.
Se produce una infección de las glándulas parótidas, los testículos y el sistema nervioso central.
El síntoma principal es la hinchazón de las glándulas parótidas y de otras glándulas, causada por la inflamación.
La inmunidad mediada por células es esencial para controlar la infección, y es la responsable de provocar algunos de los síntomas.
Los anticuerpos no son suficientes debido a la capacidad del virus para extenderse de una célula a otra.

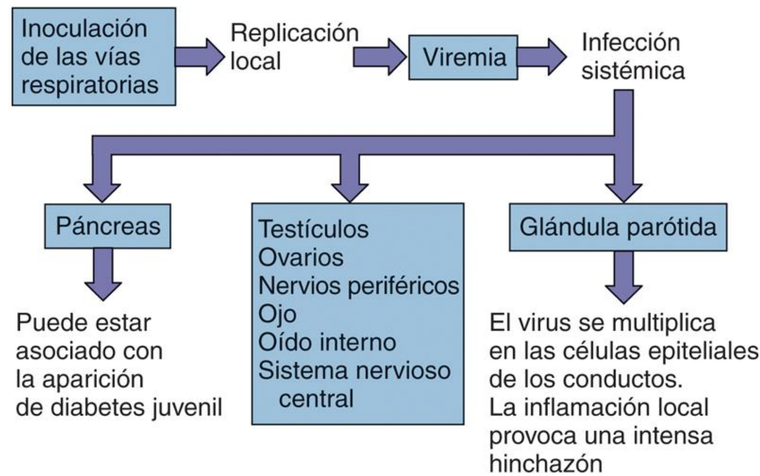


FIG. 48.7 Mecanismo de diseminación del virus de la parotiditis en el interior del organismo.

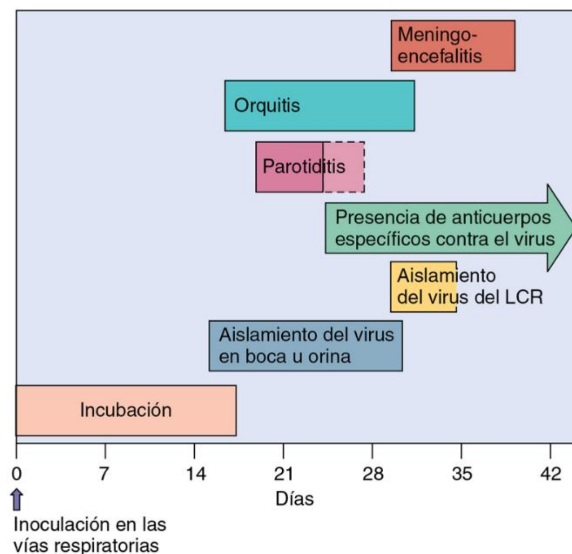


FIG. 48.8 Evolución cronológica de la infección por el virus de la parotiditis. *LCR,* líquido cefalorraquídeo.

Epidemiología

La parotiditis, como el sarampión, es una enfermedad muy contagiosa con un único serotipo y solamente afecta al ser humano (cuadro 48.8). En las regiones carentes de programas de vacunación, la infección afecta al 90% de los individuos antes de los 15 años. El virus se contagia por contacto directo de una persona a otra a través de gotitas respiratorias. El virus se libera en las secreciones respiratorias de pacientes asintomáticos y a lo largo del período de 7 días anterior a la manifestación de la enfermedad clínica, por lo que es casi imposible controlar su diseminación. La residencia o el desarrollo de la actividad laboral en barrios muy poblados facilitan la diseminación del virus, la cual presenta una incidencia máxima en invierno y primavera.

Cuadro 48.8 Epidemiología del virus de la parotiditis

Factores de la enfermedad/víricos

El virus tiene un gran virión con envoltura que se inactiva fácilmente por la desecación y el medio ácido.
El período de contagio precede a los síntomas.
El virus puede producir eliminación asintomática.
El único huésped es el ser humano.
Solamente existe un serotipo.
La inmunidad dura toda la vida.

Transmisión

Inhalación de aerosoles en forma de grandes gotas.

¿Quién corre riesgos?

Individuos sin vacunar, especialmente lactantes de <1 año de edad.
Individuos inmunodeprimidos, que presentan cuadros más graves.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
El virus es endémico al final del invierno y al principio de la primavera.

Métodos de control

La vacuna viva atenuada (cepa Jeryl Lynn), que forma parte de la vacuna del sarampión-parotiditis-rubéola.

Enfermedades clínicas

La parotiditis es con frecuencia asintomática. El cuadro clínico se manifiesta generalmente en forma de parotiditis, casi siempre bilateral y acompañada de fiebre. Es de aparición súbita. La exploración de la cavidad bucal revela la presencia de eritemas y tumefacción de la desembocadura del conducto de Stenon (parótida). Pocos días después del inicio de la infección vírica puede aparecer una tumefacción en otras glándulas (epidídimo-orquitis, ooforitis, mastitis, pancreatitis y tiroiditis) y meningoencefalitis, aunque también puede hacerlo en ausencia de parotiditis. La inflamación resultante de la orquitis causada por el virus de la parotiditis puede provocar esterilidad. El virus de la parotiditis afecta al sistema nervioso central aproximadamente en el 50% de los pacientes, y el 10% de los afectados puede presentar meningitis leve, con 5 por 1.000 casos de encefalitis.

Diagnóstico de laboratorio

La detección del genoma vírico mediante RT-PCR o de la IgM o los antígenos con un análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) permite confirmar el diagnóstico clínico de parotiditis. El virus se puede aislar a partir de la saliva, la orina, la faringe, las secreciones del conducto de Stenon y el líquido cefalorraquídeo. El virus está presente en la saliva aproximadamente durante 5 días tras el inicio de los síntomas, y en la orina hasta 2 semanas. El virus de la parotiditis crece bien en cultivos de células de riñón de mono, en los que provoca la formación de células gigantes multinucleadas. Las células infectadas por el virus también producen hemadsorción de los eritrocitos de cobaya a través de las moléculas de hemaglutinina vírica.

Tratamiento, prevención y control

Las vacunas constituyen el único medio eficaz para impedir la diseminación del virus de la parotiditis. Desde la introducción de la vacuna atenuada (vacuna de Jeryl Lynn) en el año 1967 en Estados Unidos, y su administración como integrante de la vacuna SPR con 1 año de edad, la incidencia anual de la infección ha descendido de 76 casos a menos de 1 por 100.000 habitantes recientemente. Al igual que ocurre con el sarampión, se han producido brotes debido a las cifras cada vez mayores de individuos que no están vacunados o no han recibido la dosis de recuerdo. En 2014 se produjo un brote en colegios y universidades de Columbus, Ohio, con más de 230 casos declarados. No se dispone de agentes antivirales contra este patógeno.

Virus respiratorio sincitial

El VRS, que se aisló por primera vez de un chimpancé en 1956, es un miembro del género *Pneumovirus*. Hay dos tipos y muchas cepas diferentes de VRS que producen la misma enfermedad. La glucoproteína del VRS no se une al ácido siálico o a los eritrocitos, por lo que el virus no necesita ni posee neuraminidasa. Es la causa más habitual de **infección aguda y mortal de las vías respiratorias** en lactantes y niños pequeños. Infecta prácticamente a casi todos los sujetos con anterioridad a los 2 años de edad, y durante toda la vida se producen reinfecciones, incluso entre los ancianos.

Patogenia e inmunidad

El VRS produce una infección que se localiza en las vías respiratorias (cuadro 48.9). Se une a muchas proteínas de superficie celular y proteoglucanos heparán sulfato diferentes. Como su nombre indica, el VRS induce la formación de sincitios. El efecto patológico del VRS se debe principalmente a la lesión celular producida por algún mecanismo inmunitario. Los neutrófilos son muy importantes en la inflamación. La necrosis de los bronquios y los bronquiolos provoca la formación de «tapones» de mucosidad, fibrina y material necrótico en las vías aéreas menores. Las pequeñas vías aéreas de los lactantes se obstruyen rápidamente a causa de estos tapones. El VRS puede empeorar las neumopatías previas y el asma. La infección natural no impide la reinfección, y la vacunación con virus inactivados fue ineficaz o incrementó la gravedad de la enfermedad ulterior.

Cuadro 48.9 Mecanismos patógenos del virus respiratorio sincitial

El virus provoca una infección localizada de las vías respiratorias.
El virus no causa viremia ni diseminación sistémica.
La diseminación citopatológica del virus (incluidos los sincitios) provoca neumonía.
La bronquiolitis casi siempre está mediada por la respuesta inmunitaria del huésped.
Las vías respiratorias estrechas de los niños pequeños se obstruyen fácilmente por los efectos patológicos inducidos por el virus.
Los anticuerpos maternos son insuficientes para proteger al recién nacido de la infección.
La infección natural no impide la reinfección.

Epidemiología

El VRS es muy prevalente en niños pequeños; casi todos los niños han contraído esta infección hacia los 2 años de edad (cuadro 48.10); las tasas globales de infección anual alcanzan los 64 millones y la mortalidad es de 160.000. Una proporción de hasta un 25-40% de estos casos presenta afectación de las vías respiratorias inferiores, y el 1% es lo suficientemente grave como para requerir la hospitalización del paciente (lo que sucede hasta en 95.000 niños estadounidenses cada año).

Cuadro 48.10 Epidemiología del virus respiratorio sincitial

Factores de la enfermedad/víricos

El virus consta de un virión grande con envoltura que se inactiva fácilmente por la desecación y el medio ácido.
El período de contagio precede a los síntomas y puede producirse en ausencia de estos.
El único huésped es el ser humano.

Transmisión

Inhalación de gotas respiratorias grandes.

¿Quién corre riesgos?

Lactantes: infección de las vías respiratorias inferiores (bronquiolitis y neumonía).
Recién nacidos prematuros: cuadros graves.
Niños: diversos cuadros, desde leves hasta neumonía.
Adultos: reinfección con síntomas más leves.
Pacientes inmunodeprimidos, con cardiopatía o enfermedad pulmonar crónica: cuadros graves.

Geografía/estación

El virus es ubicuo y de distribución mundial.
La incidencia es estacional.

Métodos de control

Se dispone de inmunoglobulina para lactantes de alto riesgo.
Se dispone de ribavirina en aerosol para lactantes con un cuadro grave.

Las infecciones por el VRS casi siempre se producen en invierno. A diferencia de la gripe, que ocasionalmente puede saltarse un año, las epidemias de VRS se producen todos los años.

El virus es muy contagioso y su período de incubación es de 4 a 5 días. El virus se elimina en las secreciones respiratorias muchos días después de la infección, especialmente en los lactantes. El virus se transmite a través de aerosoles pero también a través de las manos y los fómites.

La introducción del virus en una unidad de lactantes, especialmente en cuidados intensivos pediátricos, puede ser devastadora. Prácticamente todos los niños se infectan y la infección provoca una morbilidad considerable y, en ocasiones, la muerte. Los lactantes prematuros y los niños menores de 2 años con cardiopatía congénita complicada o enfermedad pulmonar crónica poseen un riesgo elevado de sufrir una enfermedad grave por el VRS. También pueden darse brotes de enfermedad grave en la población de edad avanzada (p. ej., en residencias de ancianos).

Enfermedades clínicas

El VRS puede provocar cualquier enfermedad de las vías respiratorias, desde un **resfriado común** hasta una **neumonía** (tabla 48.4; cuadro 48.11)). Lo más habitual en niños mayores y adultos es una infección de las vías respiratorias superiores con una rinorrea abundante (catarro nasal). En los lactantes puede aparecer un cuadro más grave de las vías respiratorias inferiores, la **bronquiolitis.** La inflamación en los bronquiolos provoca una retención aérea y una reducción de la ventilación. Desde el punto de vista clínico, el paciente suele presentar fiebre moderada, taquipnea, taquicardia y roncus espiratorios en todo el pulmón. La bronquiolitis suele desaparecer de manera espontánea, aunque también puede constituir una enfermedad temible en un niño. La reinfección puede manifestarse como un resfriado común o como una agudización del asma. El VRS puede ser mortal en lactantes prematuros, individuos con alguna enfermedad pulmonar de base y pacientes inmunodeprimidos.

Tabla 48.4

Consecuencias clínicas de la infección por el virus respiratorio sincitial

Enfermedad	Grupo de edad afectado
Bronquiolitis y/o neumonía	Fiebre, tos, disnea y cianosis en niños <1 año Neumonía en pacientes de edad avanzada o en aquellos con cardiopatía crónica, enfermedad pulmonar crónica o inmunodeprimidos
Rinitis febril y faringitis	Niños
Resfriado común	Niños mayores y adultos

Cuadro 48.11 Resúmenes clínicos

Sarampión: una mujer de 18 años llevaba en casa 10 días después de un viaje a Haití cuando presentó fiebre, tos, rinorrea y un ligero enrojecimiento ocular. Actualmente muestra un exantema rojizo ligeramente elevado en la cara, el tronco y las extremidades. En el interior de la cavidad bucal se pueden observar varias lesiones blanquecinas de 1 mm. Nunca ha recibido vacunas contra el sarampión debido a la información errónea de que una «alergia al huevo» sería problemática. La vacuna no se produce en huevos.

Parotiditis: un hombre de 30 años que regresaba de un viaje a Rusia presentó cefalea durante un período de 1 a 2 días y una pérdida de apetito seguidos de inflamación de ambos lados de la mandíbula. La inflamación se extendía desde la parte inferior de la mandíbula hasta delante de la oreja. Cinco días después de la aparición de esta inflamación, el paciente refirió náuseas y dolor en el abdomen inferior y los testículos. No recibió la vacunación de recuerdo con la vacuna SPR.

Crup: un niño de 2 años con poco apetito presenta irritación de garganta, fiebre, ronquera y tos perruna. Al inhalar se escuchaba un sonido agudo (estridor). El ensanchamiento de las narinas indicaba dificultad respiratoria.

Diagnóstico de laboratorio

El VRS es difícil de aislar en los cultivos celulares. La presencia del genoma vírico en las células infectadas y los lavados nasales se detecta a través de técnicas de RT-PCR. El enzimoinmunoanálisis puede detectar el antígeno vírico en lavados, y la inmunofluorescencia en células exfoliadas.

Tratamiento, prevención y control

En los niños por lo demás sanos, el tratamiento es complementario y consiste en la administración de oxígeno, líquidos intravenosos y vahos nebulizados fríos. Se ha autorizado la administración de aerosoles de **ribavirina,** un análogo de la guanosina, para el tratamiento de lactantes con enfermedad grave, pero su uso es poco frecuente. Se dispone de **inmunización pasiva profiláctica y terapéutica** con inmunoglobulina anti-VRS o anticuerpos monoclonales (palivizumab) para niños pequeños con riesgo de sufrir cuadros graves.

Debe aislarse a los niños infectados. Se necesitan medidas de control para el personal hospitalario que atiende a los niños infectados con el propósito de evitar la transmisión del virus a los pacientes no infectados. Estas medidas consisten en el lavado de manos y el uso de bata, gafas y mascarilla.

Actualmente no existe ninguna vacuna para la profilaxis del VRS. Una vacuna anterior que contenía VRS inactivado provocaba una enfermedad por el VRS de mayor gravedad en los receptores que posteriormente se exponían al virus vivo. Se cree que esto era debido a una respuesta inmunitaria muy exacerbada ante el virus salvaje.

Metaneumovirus humano

El metaneumovirus humano es un miembro recientemente descrito de la subfamilia Pneumovirinae. La utilización de técnicas de RT-PCR ha sido y continúa siendo el método empleado para detectar y distinguir los metaneumovirus de otros virus patógenos respiratorios. Su identidad se desconocía hasta hace poco tiempo como consecuencia de las dificultades inherentes a su crecimiento en cultivos celulares. El virus es ubicuo y prácticamente todos los niños de 5 años han contraído una infección por este patógeno y son seropositivos.

Las infecciones por metaneumovirus humano, de forma semejante a las de su pariente el VRS, pueden ser asintomáticas, originar un cuadro semejante al resfriado común o bien dar lugar a una bronquitis grave y neumonía. Los niños seronegativos, los ancianos y los sujetos inmunodeprimidos presentan mayor riesgo de padecer la enfermedad. Es probable que el metaneumovirus humano cause un 15% de los resfriados comunes en niños, en especial en los aquejados de otitis media. Entre los signos de la enfermedad suelen figurar la tos, la irritación de garganta, la rinorrea y la fiebre elevada. Alrededor de un 10% de los pacientes afectados por una infección por este virus presenta estertores, disnea, neumonía, bronquitis o bronquiolitis. Como sucede en otros patógenos implicados en el resfriado común, por lo general no se efectúa una identificación en el laboratorio del virus, aunque se puede llevar a cabo a través de la RT-PCR. Las medidas complementarias constituyen el único tratamiento disponible para estas infecciones.

Virus Nipah y Hendra

En los pacientes de un brote de encefalitis grave que se produjo en Malasia y Singapur en 1998, se aisló un paramixovirus nuevo, el virus Nipah. El virus Nipah guarda una relación más estrecha con el virus Hendra, descubierto en Australia en 1994, que con otros paramixovirus. Ambos virus tienen un amplio espectro de huéspedes, como el cerdo, el ser humano, el perro, el caballo, el gato y otros mamíferos. El reservorio del virus Nipah es un murciélago de la fruta (zorro volador). El virus se puede obtener a partir de muestras de fruta contaminada por murciélagos infectados o bien se puede multiplicar en cerdos y transmitirse al ser humano. El ser humano es un huésped accidental para estos virus, aunque el resultado de la infección es grave. Entre los signos patológicos de la enfermedad por el virus Nipah figuran síntomas seudogripales, convulsiones y coma. De los 269 casos que se registraron en 1999, 108 fueron mortales. Otra epidemia que tuvo lugar en Bangladés en el año 2004 presentó una tasa de mortalidad más elevada. Más recientemente se han producido brotes en la India y en los países vecinos.

Bibliografía

Allen IV, McQuaid S, Penalva R, Ludlow M, Duprex WP, Rima BK. Macrophages and dendritic cells are the predominant cells infected in measles in humans. *mSphere*. 2018;3:e00570–e617: https://doi.org/10.1128/mSphere.00570-17.

Anderson LJ, Graham BS. Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *Curr Top Microbiol Inmunol*. 2013;372.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

Collier L, Oxford J. *Human Virology*. Fourth ed. Oxford: Oxford University Press; 2011.

De Swart RL, Ludlow M, de Witte L, Yanagi Y, van Amerongen G, et al. Predominant infection of CD150 lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques. *PLoS Pathog*. 2007;3(11):e178: http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.0030178.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Gershon A, Hotez P, Katz S. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. Eleventh ed. St Louis: Mosby; 2004.

Griffin DE, Oldstone MM. Measles: pathogenesis and control. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;330(1).

Griffin DE, Oldstone MM. Measles: pathogenesis and control. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;330(1).

Griffiths C, Drews SJ, Marchanta DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Micro Rev*. 2017;30:277–319.

Hart CA, Broadhead RL. *Color atlas of Pediatric Infectious Diseases*. St Louis: Mosby; 1992.

Hinman AR. Potential candidates for eradication. *Rev Infect Dis*. 1982;4:933–939.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Ludlow M, McQuaid S, Milner D, de Swart RL, Duprex WP. Pathological consequences of systemic measles virus infection. *J. Pathol*. 2015;235:253–265: http://dx.doi.org/10.1002/path.4457. (wileyonlinelibrary.com).

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Meulen V, Billeter MA. Measles virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1995;191:1–196.

Moss WJ, Griffen DE. Measles. *Lancet*. 2012;379:153–164.

Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, et al. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States. A review of measles and pertussis. *JAMA*. 2016;315(11):1149–1158.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.

Páginas web

Centers for Disease Control and Prevention. Human parainfluenza viruses (HPIVs). www.cdc.gov/parainfluenza/index.html.

Centers for Disease Control and Prevention. Measles (rubeola). www.cdc.gov/measles/index.html.

Centers for Disease Control and Prevention. Mumps. www.cdc.gov/mumps/index.html.

Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus infection (RSV). www.cdc.gov/rsv/.

Chen SSP. 2018. Measles. http://emedicine.medscape.com/article/ 966220-overview.

Clinical case of SSPE. http://path.upmc.edu/cases/case595.html.

Defendi GL. 2017. Mumps. http://emedicine.medscape.com/article/966678-overview.

Krilov LR. 2017. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. http:// emedicine.medscape.com/article/971488-overview.

Measles, mumps, Rubella Vaccines. https://www.vaccines.gov/diseases/.

Un niño de 13 meses presentó rinorrea, tos leve y fiebre moderada durante varios días. La tos empeoró y empezó a sonar como un «ladrido». El niño emitía estertores cuando estaba agitado, pero tenía buen aspecto salvo por la tos. Una radiografía lateral del cuello mostró un estrechamiento subglótico.

7. ¿Cuáles son el nombre específico y el común de estos síntomas?
8. ¿Qué otros microorganismos podrían provocar un cuadro clínico similar (diagnóstico diferencial)?
9. ¿Existen pruebas de laboratorio fácilmente disponibles para confirmar este diagnóstico? Si es así, ¿cuáles son?
10. ¿Existe algún tratamiento posible para este niño?
11. ¿Cuándo fue contagioso este niño y cómo se transmitió el virus?

Estudio de casos y preguntas

Un estudiante universitario de primer año de 18 años refirió tos, rinorrea y conjuntivitis. El médico del campus universitario observó la presencia de unas pequeñas lesiones blancas en el interior de la cavidad bucal del paciente. Al día siguiente, un exantema rojo confluyente le cubría la cara y el cuello.

1. ¿Qué características clínicas de este caso eran diagnósticas del sarampión?
2. ¿Existen pruebas de laboratorio fácilmente disponibles para confirmar el diagnóstico? En caso afirmativo, ¿cuáles son?
3. ¿Existe algún tratamiento para este paciente?
4. ¿Cuándo fue contagioso este paciente?
5. ¿Por qué no es habitual esta enfermedad en Estados Unidos?
6. Indique algunas posibles razones por las que este paciente era vulnerable al sarampión a los 18 años.

49: Ortomixovirus

El 15 de abril de 2009 una mujer californiana de 33 años embarazada de 35 semanas refiere a su ginecólogo que desde hace 1 día presenta mialgias, tos seca y febrícula. La paciente no había viajado recientemente a México. Las pruebas diagnósticas rápidas para la gripe realizadas en la consulta fueron positivas. El 19 de abril acudió a un servicio de urgencias local por empeoramiento de la dificultad respiratoria, fiebre y tos productiva. Sufrió un cuadro de dificultad respiratoria grave, por lo que fue intubada y conectada a un sistema de ventilación mecánica. La paciente dio a luz a una niña sana que nació tras practicar una cesárea urgente. El 21 de abril la paciente sufrió un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La paciente inició tratamiento con oseltamivir el 28 de abril junto con antibióticos de amplio espectro, pero falleció el 4 de mayo[1].

1. ¿Cómo adquirió la paciente la infección?
2. ¿Cuál es la presentación normal de la gripe? ¿Qué es anormal en la presentación de este caso?
3. ¿Qué aumentó el riesgo de la paciente? ¿Por qué?
4. ¿Cómo evolucionó esta cepa del virus de la gripe?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Ortomixovirus

Palabras clave

Aerosoles, envoltura, genoma segmentado/reorganización, hemaglutinina, neuraminidasa, deriva antigénica (brotes), salto antigénico (pandemia), zoonosis.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño grande, envoltura, genoma ARN segmentado (−).
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el núcleo (excepción a la norma).
- Cada segmento codifica una o dos proteínas.
- La infección mixta da lugar a la mezcla genética de segmentos: reorganización.
- Se une al ácido siálico (glucoproteína HA) y codifica actividad neuraminidasa (glucoproteína NA).
- Los anticuerpos preexistentes pueden bloquear la enfermedad.
- La respuesta inmune celular es importante para el control, pero causa patogenia.
- La gripe A (no la gripe B) es una zoonosis.
- Los síntomas agudos parecidos a la gripe son debidos a la liberación de citocinas en concentraciones elevadas.
- Destrucción extensa del epitelio ciliado.
- Neumonía por el virus de la gripe o infección bacteriana secundaria.

Epidemiología

- Transmitida por aerosoles.
- Epidemias anuales debidas a mutaciones, pandemias a causa de la reorganización de segmentos del genoma entre virus humanos y animales.

Diagnóstico

- Sintomatología, análisis del genoma en secreciones respiratorias mediante RT-PCR, pruebas inmunológicas (ELISA), hemaglutinación e inhibición de la hemaglutinación.

Tratamiento, prevención y control

- La vacuna anual contiene dos cepas de la gripe A y una o dos cepas de la gripe B: las vacunas inactivadas contienen HA y NA, vacuna viva atenuada de administración nasal (para edades de 2 a 49 años).
- La neuraminidasa, el canal M2 y la endonucleasa dependiente del extremo son dianas para los fármacos antivirales.

ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Los virus de la gripe A y B son los miembros más importantes de la familia de los Orthomyxoviridae. La gripe A es una zoonosis y se puede encontrar en muchos animales diferentes, como aves, cerdos, caballos, murciélagos, focas y ballenas. La gripe C causa una enfermedad respiratoria leve, y la gripe D infecta al ganado vacuno, pero no se sabe que cause enfermedad en seres humanos. Los thogotovirus son arbovirus, entre los que se encuentra el virus de Bourbon, transmitido por garrapatas. Este virus recibe este nombre porque produjo una infección mortal en Bourbon, Kansas, en 2014. Los ortomixovirus tienen **envoltura y un genoma de ácido ribonucleico (ARN) segmentado de sentido negativo.** El genoma segmentado de estos virus facilita el desarrollo de nuevas cepas por mutación y reorganización de los segmentos genéticos entre las distintas cepas humanas y animales (gripe A) del virus. Esta inestabilidad genética es la responsable de las **epidemias** anuales **(mutación: *drift* o deriva antigénica)** y, en el caso de la gripe A, de las **pandemias periódicas (reorganización: *shift* o salto antigénico)** de la infección de la gripe a nivel mundial.

La gripe es una de las infecciones víricas más prevalentes y significativas. Probablemente, la **pandemia (a nivel mundial)** de gripe más famosa es la gripe española, la cual asoló la población mundial entre 1918 y 1919, y ocasionó el fallecimiento de entre 20 y 40 millones de personas. De hecho, murieron más personas debido a la gripe durante este período que en la Primera Guerra Mundial. En los años 1918, 1947, 1957, 1968, 1977 y 2009 se produjeron pandemias debidas a nuevos virus de la gripe. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en Estados Unidos se pudieron atribuir a la gripe más de 80.000 muertes de 2017 a 2018. Afortunadamente, se dispone de profilaxis en forma de vacunas y fármacos antivirales.

Los virus de la gripe son virus respiratorios que provocan sintomatología respiratoria y los clásicos síntomas gripales de fiebre, malestar, cefalea y mialgias (dolor por todo el cuerpo). Sin embargo, el término **gripe** se ha aplicado erróneamente a muchas otras infecciones respiratorias y víricas (p. ej., «gripe intestinal»).

Estructura y replicación

Los viriones de la gripe son pleomorfos, esféricos o tubulares (fig. 49.1; cuadro 49.1), con un diámetro variable de 80 a 120 nm. El genoma de los virus de la gripe A y B está formado por **ocho segmentos de nucleocápside helicoidal diferentes,** en cada uno de los cuales hay un ARN de sentido negativo unido a la **nucleoproteína (NP)** y la **transcriptasa (componentes de la ARN polimerasa: PB1, PB2, PA)** (tabla 49.1). El virus de la gripe C solamente posee siete segmentos genómicos.

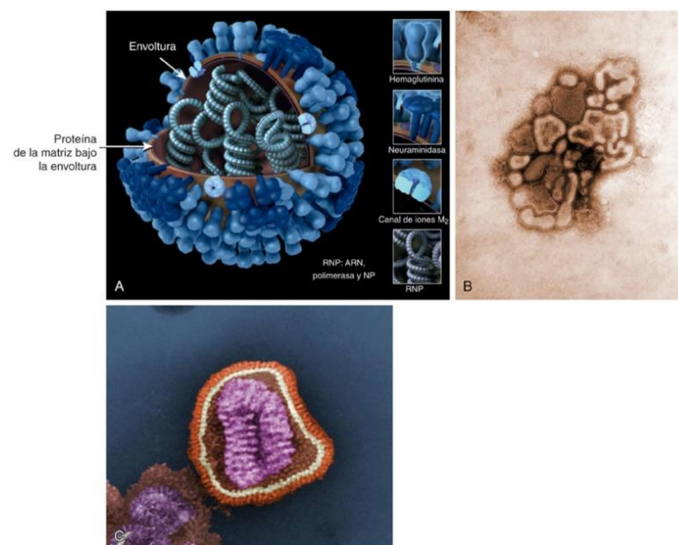


FIG. 49.1 (A) Modelo del virus de la gripe A. (B y C) Imágenes de microscopio electrónico del virus de la gripe A. *ARN*, ácido ribonucleico; *NP*, nucleoproteína; *RNP*, complejo de la ribonucleoproteína. (Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA.)

Cuadro 49.1 Características propias de los virus de la gripe A y B

El virión con envoltura tiene un genoma de ocho segmentos únicos de nucleocápside de ARN de sentido negativo.
La glucoproteína hemaglutinina es la proteína de adhesión vírica y fusión, y desencadena las respuestas de neutralización y de anticuerpos protectores.
Los virus de la gripe transcriben y replican su genoma en los núcleos de las células diana, pero se ensamblan y salen por generación a través de la membrana citoplasmática.
La polimerasa utiliza ARNm celular recubierto como cebador para la síntesis de ARNm; esto es una diana para el baloxavir marboxilo.
Los fármacos antivirales amantadina y rimantadina se dirigen *exclusivamente* a la proteína M_2 (membrana) de los *virus de la gripe A* e inhiben el paso de pérdida de la envoltura.
Los fármacos antivirales zanamivir, oseltamivir y peramivir inhiben la proteína neuraminidasa de los virus de la gripe A y B.
El genoma segmentado favorece la **diversidad genética** provocada por la **mutación** y **reorganización** de los segmentos cuando se produce una infección con dos cepas diferentes.
El virus de la gripe A infecta al ser humano, a otros mamíferos y a las aves (zoonosis).

Tabla 49.1

Productos de los segmentos genéticos del virus de la gripe

Segmento[a]	Proteína	Función
1	PB2	Componente de la polimerasa
2	PB1	Componente de la polimerasa
3	PA	Componente de la polimerasa
4	HA	Hemaglutinina, proteína de adhesión vírica, proteína de fusión, objetivo del anticuerpo neutralizante
5	NP	Proteína de la nucleocápside
6	NA	Neuraminidasa (escinde el ácido siálico y facilita la liberación del virus)
7[b]	M_1	Proteína de la matriz: proteína estructural vírica (interacciona con la nucleocápside y la envoltura, estimula el ensamblaje)
	M_2	Proteína de membrana (forma el canal de la membrana, es el objetivo de la amantadina, facilita la pérdida de envoltura y la producción de HA)
8[b]	NS_1	Proteína no estructural (inhibe la traducción del ARN mensajero celular)
	NS_2	Proteína no estructural (promueve la salida de la nucleocápside del núcleo)

[a] Enumerado por orden decreciente de tamaño.

[b] Codifican dos ARN mensajeros.

Los segmentos genómicos del virus de la gripe A contienen entre 890 y 2.340 bases. Las proteínas están codificadas en segmentos distintos, excepto las proteínas no estructurales (NS_1 y NS_2) y las proteínas M_1 y M_2, cada una de las cuales se transcribe a partir de un segmento.

La envoltura contiene dos glucoproteínas, la **hemaglutinina (HA)** y la **neuraminidasa (NA)**, y la **proteína de membrana (M_2)**, y su cara interna se reviste de la **proteína de la matriz (M_1)**. La **HA** forma un trímero en forma de punta; cada unidad es activada por una proteasa y se divide en dos subunidades que se mantienen unidas por un puente disulfuro (v. fig. 36.7). La HA tiene diversas funciones: es la proteína de unión vírica que se une al ácido siálico de los receptores de la superficie celular epitelial; estimula la fusión de la envoltura a la membrana celular a pH ácido; hemaglutina (une y agrega) eritrocitos humanos, de pollo y de cobaya, y desencadena la respuesta protectora de anticuerpos neutralizantes. *Hay 18 subtipos diferentes de HA llamados H1, H2... H18.* La HA experimenta cambios menores («deriva» o variación antigénica menor) y mayores («salto» o variación antigénica mayor) en la especificidad por el receptor y la antigenicidad. ***Los saltos se restringen al virus de la gripe A.***

La glucoproteína **NA** forma un tetrámero y tiene actividad enzimática. La NA escinde el ácido siálico de los glucolípidos y las glucoproteínas, incluido el receptor celular. La escisión del ácido siálico de la HA recién sintetizada y de las glucoproteínas celulares reduce la unión e impide el agrupamiento de la HA y los viriones, y facilita la liberación del virus de las células infectadas, hasta tal punto que la NA es el objetivo de los fármacos antivirales, como el **zanamivir** y el **oseltamivir.** *La NA del virus de la gripe A también experimenta saltos antigénicos, y las diferentes NA se denominan N1, N2... N11.*

Las proteínas **M_1, M_2** y **NP** son específicas de tipo y, por tanto, se utilizan para distinguir los virus de la gripe A, B y C. Las proteínas M_1 revisten el interior del virión y estimulan su ensamblaje. La proteína M_2 forma un canal de protones en las membranas y estimula la pérdida de la envoltura y la liberación del virus. La proteína M_2 del virus de la gripe A es un objetivo de los fármacos antivirales **amantadina** y **rimantadina.**

La replicación vírica empieza con la unión de la HA al ácido siálico de las glucoproteínas de la superficie celular (fig. 49.2). Las diferentes HA se unen a diferentes estructuras del ácido siálico; en el caso de la gripe A (HA1 a H16) esto determina el huésped, humano y animal, y la zona del pulmón que se puede infectar. A continuación, el virus es internalizado en una vesícula recubierta y se transfiere a un endosoma. La acidificación del endosoma hace que la HA se pliegue sobre sí misma y exponga las zonas hidrófobas de la proteína que facilitan la fusión. Como consecuencia de ello, la envoltura vírica se fusiona a la membrana endosómica. El canal de protones creado por la proteína M_2 favorece la acidificación del contenido de la envoltura e interrumpe la interacción entre la proteína M_1 y la NP, para permitir la pérdida de envoltura y la transmisión de la nucleocápside al citoplasma.

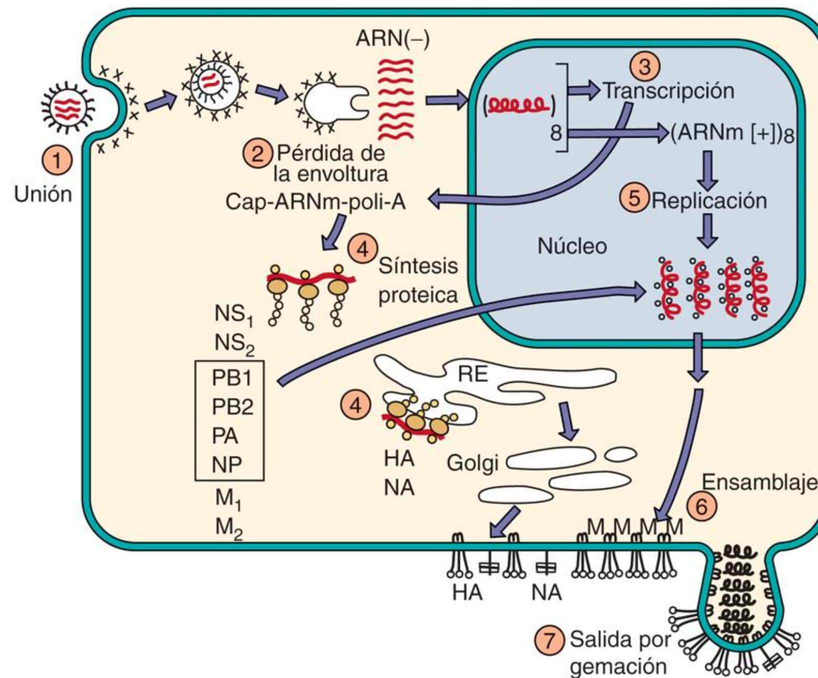


FIG. 49.2 Replicación del virus de la gripe A. Después de unirse *(1)* a receptores que contienen ácido siálico, el virus de la gripe es fagocitado y se funde *(2)* con la membrana de la vesícula. A diferencia de la mayoría de virus con ácido ribonucleico *(ARN)*, la transcripción *(3)* y la replicación *(5)* del genoma se producen en el núcleo. Se sintetizan proteínas víricas *(4)*, los segmentos de nucleocápsides helicoidales del complejo de ribonucleoproteína se forman y se unen *(6)* a membranas revestidas de proteínas M_1 que contienen M_2 y a las glucoproteínas hemaglutinina *(HA)* y neuraminidasa *(NA)*. El virus abandona la célula por gemación *(7)* y termina por destruir la célula. *(−)*, sentido negativo; *(+)*, sentido positivo; *NP*, proteína de la nucleocápside; *NS_1*, *NS_2*, proteínas estructurales 1 y 2; *PA*, *PB1*, *PB2*, componentes de la polimerasa; *poli-A*, poliadenilato; *RE*, retículo endoplasmático.

A diferencia de lo que sucede en la mayoría de los virus ARN, la nucleocápside del virus de la gripe viaja hasta el núcleo donde se transcribe en ARN mensajero (ARNm). La transcriptasa del virus de la gripe (PA, PB1, PB2) utiliza moléculas de ARNm de la célula huésped como cebador para la síntesis de ARNm vírico. Para ello se apropia de la región del extremo metilado del ARN, secuencia que necesita para una unión eficaz a los ribosomas. Esta actividad de PB2 es una diana para el **baloxavir marboxilo.** Todos los segmentos del genoma se transcriben en ARNm con cabezas en sus extremos 5′ y una cola de poliadenilato (poli-A) en el extremo 3′ de cada una de las proteínas individuales, excepto los segmentos de las proteínas M_1, M_2, y NS_1 y NS_2, que se escinden de distinta forma (utilizando enzimas celulares) para producir dos ARNm diferentes. Los ARNm se traducen en proteínas en el citoplasma. Las glucoproteínas HA y NA son procesadas por el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. La proteína M_2 se inserta en las membranas celulares. Su canal de protones impide la acidificación de Golgi y otras vesículas, y evita así el plegado inducido por el ácido y la inactivación de la HA dentro de la célula. La HA y la NA se transportan hacia la superficie celular, lugar en el que la proteína HA es activada mediante escisión por las proteasas del huésped.

Se fabrica un molde de sentido positivo para cada segmento de ARN, y el genoma de ARN de sentido negativo se replica en el núcleo. Los segmentos del genoma se unen a la polimerasa y las proteínas NP para formar nucleocápsides, y la proteína NS_2 facilita el transporte de las ribonucleocápsides al interior del citoplasma donde interaccionan con la proteína M_1 que reviste las secciones de la membrana plasmática que contienen M_2, HA y NA. El virus abandona la célula por gemación de manera selectiva desde la superficie (vía aérea) apical como consecuencia de una inserción preferencial de la HA en esta membrana. El virus se libera aproximadamente 8 horas después de la infección.

Patogenia e inmunidad

Inicialmente, el virus de la gripe establece una infección local de las vías respiratorias superiores (fig. 49.3; cuadro 49.2). Para ello, en primer lugar el virus se une y destruye las células secretoras de mucosidad, las células ciliadas y otras células epiteliales, de esta manera elimina el principal sistema defensivo. Sin epitelio ciliado no pueden expulsarse las bacterias bucales y nasales deglutidas (p. ej., *Staphylococcus aureus*), por lo que pueden producirse neumonías. La NA facilita el desarrollo de la infección escindiendo residuos de ácido siálico (ácido neuramínico) de la mucosidad para poder acceder al tejido. La liberación preferente del virus en la superficie apical de las células epiteliales y en el pulmón facilita su diseminación intercelular y a otros huéspedes. En las vías respiratorias inferiores, la infección puede provocar una descamación grave del epitelio bronquial o alveolar hasta dejar una única capa basal de células o alcanzar la membrana basal.

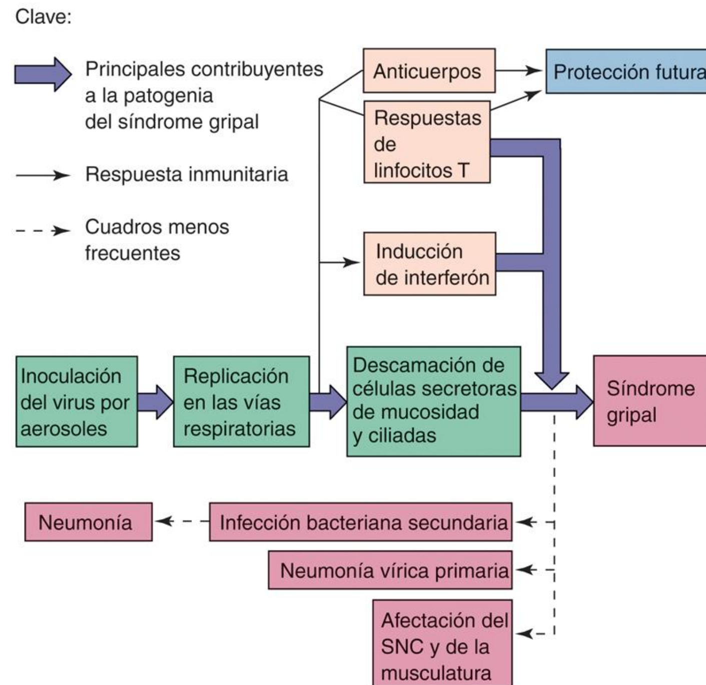


FIG. 49.3 Patogenia del virus de la gripe A. Los síntomas de la gripe están causados por los efectos patológicos e inmunopatológicos, pero la infección puede facilitar una infección bacteriana secundaria. *SNC,* sistema nervioso central.

Cuadro 49.2 Mecanismos patógenos de los virus de la gripe A y B

El virus infecta las vías respiratorias superiores e inferiores.
Los síntomas sistémicos se deben a la respuesta del interferón y de las citocinas al virus. Los síntomas locales son consecuencia de los daños causados en las células epiteliales, incluidas las células ciliadas y secretoras de mucosidad.
El interferón y las respuestas inmunitarias mediadas por células (linfocitos citolíticos naturales y linfocitos T) son importantes para la resolución inmunitaria y la inmunopatogenia.
Las personas infectadas están predispuestas a una infección bacteriana secundaria debido a la pérdida de las barreras naturales y a la puesta al descubierto de los puntos de unión de las células epiteliales.
Los anticuerpos son importantes para la futura protección contra la infección, y son específicos para epítopos concretos de las proteínas HA y NA.
La HA y la NA del virus de la gripe A pueden experimentar cambios antigénicos **mayores (reorganización: salto antigénico)** y **menores (mutación: deriva antigénica)** para garantizar la presencia de personas inmunológicamente desprotegidas y susceptibles.
El virus de la gripe B solamente experimenta cambios antigénicos menores.

HA, hemaglutinina; *NA,* neuraminidasa.

Además de alterar las defensas mucociliares de las vías respiratorias, la infección de la gripe facilita la adhesión bacteriana a las células epiteliales. Es decir, la neumonía puede ser el resultado de la patogenia vírica o de una infección bacteriana secundaria. El virus de la gripe también puede provocar una viremia transitoria o muy leve, pero rara vez afecta a otros tejidos distintos del pulmón.

La infección por el virus de la gripe es un inductor excelente de interferón, que es protector. Los interferones α y λ favorecen la acción antiviral. La proteína NS_1 puede contrarrestar parte de esta acción. La producción de interferón sistémico y las respuestas de citocinas alcanzan su máxima intensidad de 3 a 4 días después de la infección. El interferón de tipo I es responsable de los síntomas «seudogripales» sistémicos. Este es casi el mismo momento en el que el virus está presente en los lavados nasales. La curación causada por las protecciones innatas a menudo precede a la detección de anticuerpos en el suero o en las secreciones. Las respuestas mediadas por los linfocitos T son importantes para la curación y la inmunopatogenia, aunque los anticuerpos preexistentes, incluidos los inducidos por la vacunación, pueden prevenir la enfermedad. Al igual que ocurre con el sarampión, la infección por el virus de la gripe reduce la función de los macrófagos y los linfocitos T, lo que obstaculiza la resolución inmunitaria del cuadro.

La protección contra las reinfecciones depende principalmente de la elaboración de anticuerpos contra HA, aunque los anticuerpos contra NA también confieren protección. La respuesta humoral es específica para cada cepa de virus de la gripe, mientras que la respuesta inmunitaria celular es más general y capaz de reaccionar ante cepas del virus de la gripe del mismo tipo (virus de la gripe A o B). Entre los objetivos antigénicos de las respuestas de los linfocitos T figuran algunos péptidos de la HA, así como las proteínas de la nucleocápside (NP, PB2) y la proteína M_1. Las proteínas NP, PB2 y M_1 difieren considerablemente entre los

virus de la gripe A y B, pero mínimamente entre las distintas cepas de estos virus; por consiguiente, la memoria inmunitaria residente en los linfocitos T puede conferir una protección contra una futura infección por cepas diferentes a la cepa de la vacuna.

Los síntomas y la evolución cronológica del cuadro están determinados por la magnitud de la destrucción del tejido epitelial por el efecto del virus y de los mecanismos inmunitarios y por la acción de las citocinas. Normalmente, la gripe es una enfermedad de resolución espontánea que rara vez afecta a otros órganos distintos del pulmón. La instauración aguda de *muchos de los síntomas clásicos de la «gripe» (p. ej., fiebre, malestar, cefalea y mialgias) es inducida por el interferón y las citocinas.* La producción de virus puede controlarse 4-6 días después de la infección, pero el daño tisular debido a las respuestas inflamatorias inmunitarias e innatas sigue su curso. La reparación del tejido dañado se inicia en el plazo de 3 a 5 días desde la aparición de los síntomas, aunque puede durar hasta 1 mes o más, en especial en los ancianos. La evolución cronológica de la infección por el virus de la gripe se ilustra en la figura 49.4.

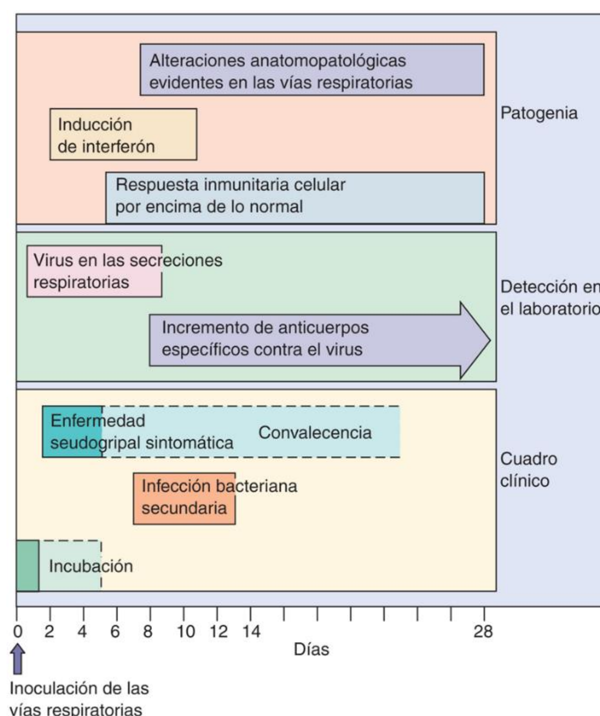


FIG. 49.4 Evolución cronológica de la infección por el virus de la gripe A. El clásico «síndrome gripal» aparece en una fase precoz. Después puede producirse una neumonía como consecuencia de una patogenia bacteriana, una patogenia vírica o una inmunopatogenia.

Epidemiología

Las cepas de virus de la gripe A se clasifican en función de las siguientes características:

1. Tipo (A).
2. Huésped de origen (pollo, porcino, equino), si no es humano.
3. Lugar del primer aislamiento.
4. Número de cepa.
5. Año del primer aislamiento.
6. Tipo HA y NA.

Por ejemplo, una cepa actual de virus de la gripe se puede denominar A/pato/Alberta/35/76 (H1N1), lo que significa que se trata de un virus de la gripe A que se aisló por primera vez en un pato en Alberta en 1976, y contiene antígenos HA (H1) y NA (N1).

Las cepas del virus de la gripe B se designan en función de: 1) el tipo; 2) el origen geográfico; 3) el número de cepa, y 4) el año de aislamiento (p. ej., B/Singapur/3/64), pero sin hacer ninguna mención específica a los antígenos HA o NA debido a que este virus no experimenta cambios antigénicos ni pandemias como el virus de la gripe A.

Los **cambios antigénicos menores** resultantes de la mutación de los genes HA y NA se denominan **deriva antigénica.** Este proceso se produce cada 2 o 3 años y provoca brotes locales de infecciones por los virus de la gripe A y B. Los **cambios antigénicos mayores (*shift* o salto antigénico)** se deben a la reorganización de los genomas de distintas cepas, incluidas cepas animales. *Este proceso solamente se da con el virus de la gripe A.* Con frecuencia, estos cambios aparecen relacionados con la aparición de pandemias. *Al contrario que el virus de la gripe A, el virus de la gripe B es predominantemente humano y no sufre cambios antigénicos.*

Los saltos antigénicos son infrecuentes, pero sus consecuencias pueden ser devastadoras (tabla 49.2). Por ejemplo, un virus de la gripe A frecuente en 1947 era el subtipo H1N1. En 1957 se produjo un cambio en ambos antígenos que dio lugar a un subtipo H2N2. En 1968 apareció el H3N2, y en 1977 reapareció el H1N1. La reaparición del H1N1 puso en peligro de padecer la enfermedad a los sujetos de edad inferior a 30 años. La exposición previa y una respuesta de anticuerpos de memoria confirieron protección a los miembros de la población de más de 30 años.

Tabla 49.2

Pandemias de gripe resultantes de saltos antigénicos

Año de la pandemia	**Subtipo de gripe A**
1918	H1N1
1947	H1N1
1957	H2N2; cepa de gripe asiática
1968	H3N2; cepa de gripe de Hong Kong
1977	H1N1; Rusia
1997, 2003	H5N1: China, aviar
2009	H1N1, gripe porcina

La diversidad genética de este virus se basa en su estructura de genomas segmentados y su capacidad para infectar y replicarse en el ser humano y muchas especies animales **(zoonosis),** como aves y cerdos. También se producen virus híbridos por coinfección de una misma célula con diferentes cepas de virus de la gripe A, lo que permite que los segmentos del genoma se reagrupen al azar en nuevos viriones. El intercambio de las glucoproteínas HA puede generar nuevos virus que pueden infectar a las poblaciones humanas inmunológicamente desprotegidas. En la figura 49.5 se expone el origen de la pandemia por el virus A/California/04/2009/H1N1, debida a múltiples reorganizaciones entre virus de la gripe humana, aviar y porcina, que dieron lugar a un virus capaz de infectar al ser humano (caso clínico 49.1).

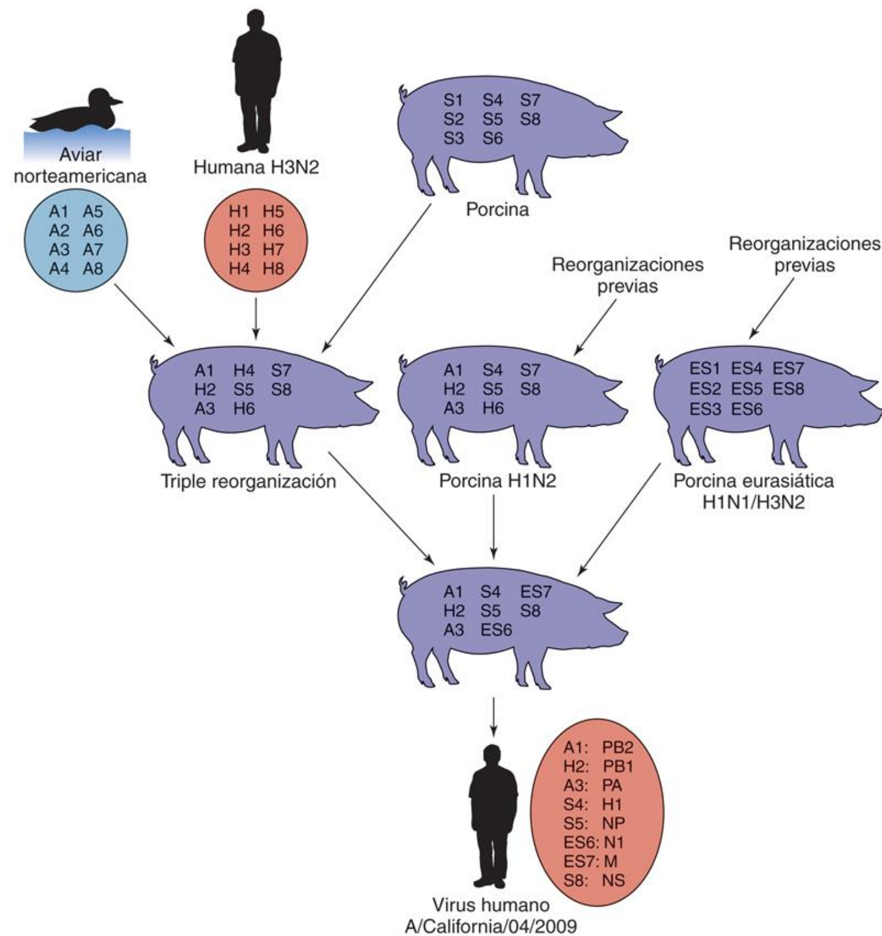


FIG. 49.5 Generación de la gripe porcina pandémica A/California/04/2009 (H1N1) por la reorganización de segmentos genómicos del virus de la gripe A. El virus pandémico H1N1 se originó de la mezcla de la triple reorganización de los virus de la gripe aviar, humana y porcina con otros dos virus porcinos, cada uno de los cuales también fueron generados por la reorganización entre los virus de la gripe porcina, humana y de otro tipo. Este nuevo virus apareció en la primavera de 2009 (fuera de temporada) en México, pero fue identificado por primera vez en California.

Caso clínico 49.1 Gripe pandémica A/California/04/2009 (H1N1)

En la primavera de 2009 se detectó en un paciente de 10 años de California un nuevo virus H1N1 reorganizado, resistente a la amantadina y a la rimantadina, que se extendió hasta producir una pandemia. Como se indica en la figura 49.5, el virus se produjo tras la triple reorganización de múltiples virus de la gripe porcina, aviar y humana. El virus se originó en México y se extendió con rapidez, ya que numerosos casos no fueron diagnosticados debido a que el brote se produjo fuera de la estación habitual. En todo el mundo fallecieron 25.000 pacientes, principalmente entre las edades de 22 meses a 57 años. Los individuos con enfermedades crónicas, especialmente las mujeres embarazadas, presentaban el mayor riesgo de sufrir complicaciones, pero a diferencia de otros brotes, este virus afectaba a personas más jóvenes y sanas. Se debe destacar que muchos individuos mayores de 60 años poseían anticuerpos que conferían reacción cruzada por exposición anterior a un virus de la gripe H1N1. Se dispuso de inhibidores de la neuraminidasa con fines profilácticos, pero la detección de cepas resistentes supuso un problema. En septiembre ya se había elaborado una vacuna, que fue aprobada y producida, y se encontraba disponible para ser distribuida con carácter prioritario y fue administrada con la vacuna de la gripe estacional. La pandemia fue declarada extinguida en agosto de 2010 y el H1N1 se unió a los virus H3N2 y al virus de la gripe B como virus estacionales.

La infección de la gripe se extiende rápidamente a través de las pequeñas gotitas respiratorias expulsadas al hablar, respirar y toser. La máxima contagiosidad se da los primeros 3-4 días de enfermedad, aunque el período se puede prolongar hasta 1 semana después de enfermar. La humedad baja y las temperaturas frescas estabilizan el virus, y la estrecha proximidad durante los meses de invierno favorece su propagación. El virus también puede sobrevivir en las superficies inertes hasta 1 día.

La población más vulnerable son los niños, y los que están en edad escolar son los que tienen más probabilidades de extenderla. La fase infecciosa precede a la aparición de los síntomas y dura mucho tiempo, especialmente en niños. Los niños, las personas inmunodeprimidas (entre ellas, mujeres embarazadas), los ancianos y los individuos con problemas cardíacos y pulmonares (como los fumadores) son los que corren un mayor riesgo de padecer un cuadro grave, neumonía u otras complicaciones de la infección. Más del 90% de las muertes se dan en pacientes mayores de 65 años, pero en pacientes jóvenes sanos pueden producirse neumonías bacterianas secundarias al virus de la gripe que progresan rápidamente hacia un desenlace mortal.

Los virus de la gripe A también se propagan a los seres humanos mediante aerosoles desde animales, y en las heces de las aves acuáticas domésticas y salvajes. Debido a su elevada densidad de población y a la cercanía entre seres humanos, cerdos, pollos y patos, China suele ser el caldo de cultivo de nuevos virus recombinantes y el origen de muchas de las cepas pandémicas de la gripe. La inhalación de grandes cantidades de virus (entornos vitales compartidos) puede causar infección, destrucción de las células de las vías respiratorias pulmonares distales y enfermedad grave. En 1997 se aisló una cepa del virus de la gripe aviar de alta patogenicidad (VGAAP) (H5N1) de al menos 18 seres humanos que causó seis muertes en Hong Kong (caso clínico 49.2). Aunque es principalmente un virus aviar, el contacto estrecho ha causado infección por H7N9 en seres humanos. Los brotes de enfermedad mortal por H7N9 en China en 2013 y 2014 se han rastreado hasta la transmisión de pollos a seres humanos en mercados de aves vivas. Los brotes de gripe aviar requieren la eliminación de todas las aves potencialmente infectadas, como la de 1,6 millones de pollos en Hong Kong, para acabar con la posible fuente del virus.

Caso clínico 49.2 Gripe aviar H5N1

El primer caso de gripe aviar H5N1 en un ser humano fue descrito por Ku y Chan (*J Paediatr Child Health* 35:207-208, 1999). Un niño de origen chino de 3 años desarrolló fiebre de 40 °C y dolor abdominal, por lo que recibió tratamiento con antibióticos y ácido acetilsalicílico. Al tercer día fue ingresado en el hospital con dolor de garganta, y la radiografía de tórax demostró inflamación bronquial. Los estudios en sangre demostraron una desviación izquierda con el 9% de cayados. Al sexto día, el niño seguía con fiebre y estaba consciente, pero al séptimo día la fiebre aumentó, el niño estaba hiperventilando y la concentración de oxígeno en sangre disminuyó. La radiografía de tórax mostraba una neumonía grave. El paciente fue intubado. Al octavo día se le diagnosticó una sepsis fulminante con SDRA. El tratamiento del SDRA y otras medidas para mejorar la captación de oxígeno no tuvieron buenos resultados y el niño recibió tratamiento empírico para la sepsis, para la infección por virus del herpes simple (aciclovir), para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (vancomicina) y para infecciones fúngicas (anfotericina B). La situación del paciente empeoró todavía más y sufrió una coagulación intravascular diseminada con insuficiencia hepática y renal. Falleció al undécimo día. Los resultados de laboratorio demostraron un aumento de los anticuerpos contra el virus de la gripe A al octavo día y se aisló este virus en un aspirado traqueal recogido el día 9. Esta muestra aislada se envió a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y a otro centro, y allí la tipificaron como gripe aviar H5N1 y la denominaron *A/Hong Kong/156/97 (H5N1)*. Este niño pudo contraer la infección vírica mientras jugaba con patos y pollos en la guardería. Aunque no es fácil que el virus H5N1 infecte a las personas, este caso demuestra la velocidad y gravedad de las manifestaciones respiratorias y sistémicas de la enfermedad por gripe aviar H5N1.

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La naturaleza antigénica cambiante del virus de la gripe garantiza que haya una gran proporción de personas inmunológicamente desprotegidas (especialmente niños) en la población anualmente (cuadro 49.3). El brote de gripe se puede identificar rápidamente por un elevado absentismo escolar y laboral, y por el número de visitas a urgencias. La temporada de la gripe en el hemisferio septentrional suele abarcar desde finales del otoño hasta el inicio de la primavera.

Cuadro 49.3 Epidemiología de los virus de la gripe A y B

Factores de la enfermedad/víricos

El virus posee un gran virión con envoltura que se inactiva con facilidad por la sequedad, el pH ácido y los detergentes.
El genoma segmentado facilita los cambios genéticos mayores, especialmente en las proteínas hemaglutinina y neuraminidasa.
El virus de la gripe A infecta a muchas especies de vertebrados, incluidos otros mamíferos y aves.

- La coinfección con cepas animales y humanas de virus de la gripe A puede generar cepas víricas muy diferentes por reordenación genética.
- La transmisión del virus suele preceder a los síntomas.

Transmisión

- El virus se contagia por inhalación de pequeñas gotas respiratorias expulsadas al hablar, respirar y toser.
- El virus se desarrolla bien en atmósferas frescas y poco húmedas (p. ej., temporada de calefacción en invierno).
- Los niños en edad escolar lo difunden ampliamente.

¿Quién corre riesgos?

- Individuos seronegativos.
- Adultos: síndrome gripal clásico.
- Niños: infecciones asintomáticas a graves de las vías respiratorias.
- Grupos de alto riesgo: ancianos e individuos inmunodeprimidos, individuos que habitan en residencias o individuos que padecen problemas respiratorios o cardíacos (incluidos asmáticos y fumadores).

Geografía/estación

- Virus de distribución mundial: las epidemias son locales; las pandemias son mundiales.
- La enfermedad es más frecuente en invierno.

Métodos de control

- Se han aprobado antivirales para la profilaxis o el tratamiento precoz.
- Las vacunas vivas o muertas contienen las cepas del virus de la gripe A y B previstas para el año.

Se lleva a cabo un control exhaustivo de los brotes de gripe A y B con el propósito de identificar las cepas nuevas que se deberían incluir en las nuevas vacunas. La prevalencia de una cepa concreta de los virus de la gripe A y B varía cada año y refleja la desprotección inmunológica concreta de una población en ese momento. En 2018, la gripe A (H3N2) fue la cepa predominante, y causó enfermedad grave, particularmente en niños y ancianos (≥65 años). La vigilancia también se extiende a las poblaciones animales a causa de la posible presencia de cepas animales recombinantes de virus de la gripe A que pueden provocar pandemias humanas.

Enfermedades clínicas

Dependiendo del grado de inmunidad a la cepa del virus infectante y de otros factores, la enfermedad puede ser desde asintomática hasta grave (cuadro 49.4). Los pacientes con alguna enfermedad cardiorrespiratoria subyacente, los individuos con alguna deficiencia inmunitaria (incluso la asociada a la gestación), los pacientes de edad avanzada y los fumadores son más propensos a padecer un cuadro grave.

Cuadro 49.4 Resumen clínico

Gripe A: una mujer de 70 años presenta fiebre de inicio rápido acompañada de cefalea, mialgias, irritación de garganta y tos no productiva. La enfermedad progresa a neumonía con participación bacteriana. La paciente no ha recibido recientemente ninguna vacuna contra el virus de la gripe A. Se administra amantadina o un inhibidor de la neuraminidasa al esposo de la anciana.

Tras un período de incubación de 1 a 4 días, el «síndrome gripal» empieza con un breve pródromo de malestar y cefalea que dura unas horas. El pródromo va seguido por la aparición súbita de fiebre elevada, escalofríos, mialgias intensas, pérdida de apetito y habitualmente una tos no productiva. La fiebre se mantiene a lo largo de un período comprendido entre 3 y 8 días, y a menos que se produzca alguna complicación, la recuperación se completa en el plazo de 7 a 10 días. La gripe en niños pequeños (<3 años) se parece a otras infecciones graves de las vías respiratorias y puede provocar bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, otitis media, vómitos y dolor abdominal, y con una frecuencia menor convulsiones febriles (tabla 49.3). La enfermedad provocada por el virus de la gripe B es parecida a la enfermedad asociada al virus de la gripe A.

Tabla 49.3

Enfermedades asociadas con la infección por el virus de la gripe

Enfermedad	Síntomas
Infección aguda gripal en adultos	Aparición rápida de fiebre, malestar, mialgias, faringitis y tos no productiva
Infección aguda gripal en niños	Enfermedad aguda similar a la de los adultos pero con fiebre elevada, síntomas en el aparato digestivo (dolor abdominal, vómitos), otitis media, miositis y más frecuentemente laringotraqueobronquitis
Complicaciones de la infección por virus de la gripe	Neumonía vírica primaria Neumonía bacteriana secundaria Miositis y afectación cardíaca Síndromes neurológicos: Síndrome de Guillain-Barré Encefalopatía Encefalitis Síndrome de Reye

El virus de la gripe puede causar directamente una neumonía, aunque es más frecuente que favorezca una infección bacteriana secundaria que provoca bronquitis o neumonía rápidamente progresiva y potencialmente mortal. Los daños tisulares provocados por una infección progresiva de virus de la gripe en los alvéolos pueden ser extensos, lo que acaba provocando hipoxia y neumonía bilateral. Las infecciones bilaterales secundarias suelen deberse a *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* o *S. aureus*. Normalmente estas infecciones generan esputo que suele tornarse purulento.

Las respuestas inflamatorias iniciadas por la enfermedad gripal pueden causar miocarditis, miositis, encefalopatía, encefalitis posgripal, insuficiencia multiórgánica y síndrome de Reye. La respuesta inflamatoria puede provocar una sepsis y empeorar el asma y las cardiopatías crónicas. El síndrome de Reye es una encefalitis aguda que afecta a los niños y aparece con posterioridad a diversas infecciones víricas febriles agudas, como la varicela y los cuadros provocados por los virus de la gripe A y B. Los niños tratados con salicilatos (ácido acetilsalicílico) corren un riesgo mayor de padecer este síndrome. Además de la encefalopatía, hay una disfunción hepática. La tasa de mortalidad puede llegar a alcanzar el 40%.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la gripe suele basarse en los síntomas característicos, la estación y la presencia del virus en la comunidad. Los virus de la gripe se obtienen de las secreciones respiratorias obtenidas en las fases iniciales de la enfermedad. Las técnicas rápidas son capaces de detectar e identificar el genoma o los antígenos del virus de la gripe (tabla 49.4). Las pruebas antigénicas rápidas pueden detectar los virus de la gripe A y B y distinguir uno del otro en un plazo inferior a 30 minutos. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) puede detectar y diferenciar ambos virus, las distintas cepas (p. ej., H5N1) y otros virus respiratorios, además de bacterias. Los enzimoinmunoanálisis o los métodos de inmunofluorescencia se usan para detectar la presencia de antígeno vírico en células exfoliadas, secreciones respiratorias o cultivos celulares. La inmunofluorescencia o la inhibición de la hemadsorción o hemaglutinación (inhibición de la hemaglutinación) con anticuerpos específicos (v. fig. 39.6) también son capaces de detectar y diferenciar las distintas cepas del virus de la gripe.

Tabla 49.4

Diagnóstico de laboratorio de la infección por el virus de la gripe A

Prueba	Detección
Cultivo celular en células primarias de riñón de mono o células Madin-Darby de riñón canino	Presencia del virus; efectos citopatológicos limitados
Hemadsorción sobre las células infectadas	Presencia de proteína hemaglutinina sobre la superficie celular
Hemaglutinación	Presencia del virus en las secreciones
Inhibición de la hemaglutinación	Tipo y cepa del virus de la gripe o especificidad de los anticuerpos
Inhibición de la hemadsorción con anticuerpos	Identificación del tipo y la cepa del virus de la gripe
Inmunofluorescencia, ELISA	Antígenos y virus de la gripe en las secreciones respiratorias o cultivo de tejido
Serología: inhibición de la hemaglutinación, inhibición de la hemadsorción, ELISA, inmunofluorescencia, fijación de complemento	Seroepidemiología
Genómicas: métodos rápidos de detección del ARN vírico, RT-PCR, RT-PCR multiplex, análisis de secuencias	Detección e identificación del tipo y la cepa del virus de la gripe

ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

El virus puede aislarse en cultivos celulares primarios de riñón de mono o en la estirpe celular de riñón canino Madin-Darby. Aunque es un virus citolítico, a menudo resulta difícil distinguir los efectos citopatológicos, pero se pueden detectar en tan solo 2 días (media de 4 días). Antes de que aparezcan los efectos citopatológicos, la adición de eritrocitos de cobaya puede poner de manifiesto la **hemadsorción** (la adhesión de estos eritrocitos a células infectadas que expresan HA) (v. fig. 39.5). La adición de medios líquidos que contienen virus de la gripe a eritrocitos estimula la formación de un agregado gelatinoso debido a la **hemaglutinación.** La hemaglutinación y la hemadsorción no son específicas de los virus de la gripe, ya que los virus parainfluenza y otros también presentan esta capacidad.

Tratamiento, prevención y control

Se gastan cientos de millones de dólares en paracetamol, antihistamínicos y otros fármacos similares para aliviar los síntomas de la gripe. El fármaco antiviral **amantadina** y su análogo **rimantadina** actúan sobre la proteína M_2 e inhiben una fase del proceso de pérdida de la envoltura del virus de la gripe A, pero no afectan a los virus de la gripe B ni C. En Estados Unidos ya no se recomiendan estos fármacos porque hay una resistencia muy amplia. Tanto el **zanamivir** como el **oseltamivir** y el **peramivir** inhiben los virus de la gripe A y B como inhibidores enzimáticos de la NA. En ausencia de esta enzima, la HA del virus se une al ácido siálico de otras glucoproteínas y partículas víricas para formar grumos, o se adhiere a la superficie celular, impidiendo así la liberación del virus. El zanamivir se inhala, mientras que el oseltamivir se administra por vía oral en forma de comprimido. Estos fármacos son eficaces para la profilaxis y el tratamiento durante las primeras 24-48 horas tras el inicio de la infección por el virus de la gripe A. El tratamiento no puede impedir las posteriores fases inmunopatógenas de la enfermedad inducidas por el huésped. La utilización de profilaxis antiviral se acompaña de un aumento de la prevalencia de aparición de cepas mutantes o resistentes de modo natural. Muchos países han creado reservas de oseltamivir como método de respuesta rápida ante un brote y como alternativa a las vacunas. El **baloxavir marboxilo** es un nuevo fármaco antigripal autorizado por la Food and Drug Administration y actúa sobre la actividad de la polimerasa vírica (PB2), que escinde el extremo 5′ de los ARNm celulares y lo utiliza como cebador para la transcripción de los ARNm víricos.

La transmisión aérea del virus de la gripe es casi imposible de limitar. Sin embargo, la mejor forma de controlar el virus consiste en la vacunación. La inmunización natural es el resultado de una exposición previa y confiere una protección de duración prolongada. La vacuna que contenga las «cepas del año» y la profilaxis con fármacos antivirales también pueden impedir la infección.

Las vacunas de la gripe con subunidades inactivadas son una mezcla de extractos o proteínas HA y NA purificadas de tres o cuatro cepas distintas del virus. La HA y la NA son purificadas a partir de virus cultivados en huevos embrionados, de células de cultivos tisulares infectados o mediante tecnología genética recombinante. También se han empleado preparados de viriones muertos (inactivados con formol). Se dispone de vacunas antigripales a dosis elevadas y con adyuvantes para potenciar la inmunogenicidad en ancianos.

La vacuna antigripal trivalente incorpora antígenos de un virus gripal A (H1N1), un virus gripal A (H3N2) y un virus gripal B que se prevé que será prevalente en la comunidad el invierno próximo. La vacuna tetravalente contiene un virus gripal B adicional. Por ejemplo, la vacuna para 2018-2019 contenía un virus similar a A/Míchigan/45/2015 A(H1N1)pdm09, un virus similar a A/Singapur/INFIMH-16–0019/2016 A(H3N2) y un virus similar a B/Colorado/06/2017 (B/estirpe Victoria), mientras que la vacuna tetravalente añadía un virus similar a B/Phuket/3073/2013 (B/estirpe Yamagata).

Asimismo, se ha comercializado una vacuna viva atenuada que se administra en forma de «pulverizador nasal» en vez de inyectable. La vacuna trivalente se compone de la reorganización de los segmentos génicos HA y NA de las cepas deseadas del virus de la gripe en el interior de un virus donante maestro que se ha adaptado al frío para que su crecimiento sea óptimo a 25 °C. Esta vacuna se limita a infectar la nasofaringe y provoca una protección más natural que comprende respuestas celulares, humorales y de inmunoglobulina (Ig) A secretora mucosa. La administración de esta vacuna solo está indicada en sujetos de edades comprendidas entre 2 y 50 años.

Se recomienda la vacunación rutinaria de toda la población, y especialmente de las personas mayores de 50 años, los profesionales sanitarios, las embarazadas que vayan a estar en el segundo o tercer trimestre durante la temporada de gripe, las personas que viven en residencias y las que sufren enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas y otras personas de riesgo. El dolor en el punto de la inyección puede deberse a una reacción de Arthus a la vacunación anual. Muchos centros sanitarios requieren que el personal se vacune. Las personas con alergia grave al huevo pueden recibir las vacunas recombinantes o generadas en cultivo, o la vacuna viva.

Aunque la eficacia de las vacunas antigripales puede no llegar al 100% para todos los virus, pese a todo reducen la incidencia y el riesgo de enfermedad grave. Según los CDC, en Estados Unidos, en la temporada 2016-2017 se previnieron más de 5 millones de casos de gripe y 85.000 ingresos hospitalarios debido a la vacunación.

Los nuevos abordajes de vacunas contra la gripe incluyen vacunas de ARN y ADN y vacunas universales contra la gripe A. Las vacunas de ARN y ADN se pueden generar a partir de las secuencias genómicas en un plazo de semanas tras el inicio de un brote, y en centros de menor tamaño, posiblemente móviles. Se están investigando las regiones moleculares de la proteína HA que intervienen en la fusión para elaborar vacunas universales contra la gripe A.

Thogotovirus

Los thogotovirus poseen seis o siete segmentos genómicos y son arbovirus capaces de infectar al ser humano y a otros vertebrados. Se propagan principalmente por garrapatas, pero posiblemente también por mosquitos. En 2014, un hombre previamente sano falleció de una enfermedad contraída por la picadura de una garrapata que se parecía a la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas. Se denominó virus de Bourbon, por la ciudad de Bourbon, en Kansas, donde fue aislado.

Bibliografía

Bradley, et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Reports*. 2019;28:245–256: 10.1016/j. celrep.2019.05.105.

Carr CM, Chaudhry C, Kim PS. Influenza hemagglutinin is spring-loaded by a metastable native conformation. *Proc Natl Acad Sci. U S A*. 1997;94:14306–14313.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med*. 2000;51:407–421.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Galani et al. Interferon-λ mediates non-redundant front-line antiviral protection against influenza virus infection without compromising host fitness. Immunity. 46, 875-890. https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.025.

Henry C, Palm A-KE, Krammer F, Wilson PC. From Original Antigenic Sin to the Universal Influenza Virus Vaccine. *Trends Immunol*. 2018;39:70–79: http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.08.003.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Laver WG, Bischofberger N, Webster RG. The origin and control of pandemic influenza. *Perspect Biol Med*. 2000;43:173–192.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Michael BA, Oldstone MBA, Compans RW. 2014 and 2015. Influenza Pathogenesis and Control—Volume I and II. Curr Top Microbiol Immunol., vol. 385 and 386. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11155-1 and https://doi.org/10.1007/978-3-319-11158-2.

Poland GA, Jacobson RM, Targonski PV. Avian and pandemic influenza: an overview. *Vaccine*. 2007;25:3057–3061.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Third ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2009.

Salomon R, Webster RG. The influenza virus enigma. *Cell*. 2009;136:402–410.

Sano K, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H. The road to a more effective influenza vaccine: up to date studies and future prospects. *Vaccine*. 2017;35:5388–5395.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.

Webster RG, Govorkova EA. H5N1 Influenza, continuing evolution and spread. *N Eng J Med*. 2006;355:2174–2177.

Páginas web

Centers for Disease Control and Prevention. Bourbon virus. www.cdc.gov/ncezid/dvbd/bourbon/.

Centers for Disease Control and Prevention. 2010. The 2009 H1N1 pandemic: summary highlights, April 2009-2010. www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm.

Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (flu). www.cdc.gov/flu/. [fecha de última consulta: 7 de agosto de 2018].

Nguyen HH. 2018. Influenza. http://emedicine.medscape.com/article/219557-overview.

National Institute of Allergy and Infectious Disease. Flu (influenza). www.niaid.nih.gov/topics/flu/Pages/default.aspx.

Webster RG. 1998. Influenza: an emerging disease. wwwnc.cdc.gov/eid/article/4/3/98-0325_article.htm.

Estudio de un caso y preguntas

A finales de diciembre, un joven de 22 años experimentó súbitamente cefalea, mialgias, malestar, tos seca y fiebre. En pocas palabras, se encontraba «fatal». Al cabo de un par de días tenía irritación de garganta, la tos había empeorado y empezaba a padecer náuseas y vómitos. Otros miembros de su familia habían tenido síntomas similares durante las 2 semanas anteriores.

1. Además del virus de la gripe, ¿qué otros agentes podrían provocar síntomas similares (diagnóstico diferencial)?
2. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico de gripe?
3. El oseltamivir es eficaz contra la gripe. ¿Cuál es su mecanismo de acción? ¿Sería eficaz para este paciente? ¿Y para los miembros de la familia o contactos no infectados?
4. ¿Cuándo era contagioso este paciente, y cómo se transmitió el virus?
5. ¿Qué miembros de la familia corrían mayor riesgo de padecer una enfermedad grave, y por qué?
6. ¿Por qué es tan difícil de controlar el virus de la gripe, incluso cuando existe un programa nacional de vacunación?

---

[1] Adaptado de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC): Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women—United States, April-May 2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:497-500. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0512a1.htm.

50: Rabdovirus, filovirus y bornavirus

Una niña de 15 años cogió un murciélago que le mordió en la mano. Un mes después presentó un cuadro de diplopía, náuseas y vómitos. En los siguientes cuatro días el cuadro neurológico evolucionó y presentó fiebre de 38,9 °C. Se sospechó un cuadro de rabia y tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo de la paciente se detectaron anticuerpos específicos contra la rabia (título 1:32). La paciente fue sometida a un coma inducido farmacológicamente con soporte ventilatorio y fue tratada con ribavirina por vía intravenosa durante 7 días, cuando los títulos de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo se elevaron a 1:2.048. A los 3 meses ya era capaz de caminar con ayuda, hacer ejercicio en una bicicleta estática durante 8 minutos y comer ella sola una dieta sólida blanda, resolver problemas de matemáticas, utilizar lenguaje de signos y estaba recuperando la capacidad de hablar. Este es el único caso de un paciente que ha sobrevivido sin haber recibido la inmunización contra la rabia tras la exposición según la pauta recomendada[1].

1. ¿Cómo se confirma la infección por el virus de la rabia?
2. ¿Cuál es la progresión habitual de la enfermedad tras la mordedura de un animal con rabia?
3. ¿Cuándo se detectan los anticuerpos antirrábicos en una presentación normal de un cuadro de rabia?
4. ¿Cómo se realiza la inmunización tras la exposición a la rabia? ¿Por qué funciona?
5. ¿Cómo inhibe la ribavirina la replicación del virus de la rabia y otros virus?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Rabdovirus

Palabras clave

Perro rabioso, hidrofobia, salivación, virión con forma de bala, cuerpos de Negri.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño mediano, forma de bala, con envoltura, genoma ARN (−).
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- Los anticuerpos pueden bloquear la enfermedad.
- El virus se propaga a través de las neuronas hasta las glándulas salivales y el cerebro.
- Los anticuerpos se producen una vez que el virus alcanza el cerebro.
- El período de incubación depende de la proximidad de la mordedura al SNC y de la dosis infecciosa.

Epidemiología

- Zoonosis.
- Reservorio en mofetas, mapaches, zorros, tejones, murciélagos (aerosoles).

RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; *SNC*, sistema nervioso central.

Rabdovirus

Los miembros de la familia Rhabdoviridae (de la palabra griega ***rhabdos,*** que significa «bastón») contienen patógenos para gran diversidad de mamíferos, peces, aves y plantas. La familia incluye *Vesiculovirus* (virus de la estomatitis vesicular), *Lyssavirus* (del griego «locura») (virus de la rabia y seudorrabia) y otros muchos rabdovirus que afectan a plantas, mamíferos, aves, peces y artrópodos.

El **virus de la rabia** es el patógeno más significativo de los rabdovirus. Hasta que Louis Pasteur desarrolló la vacuna inactivada de la rabia, la mordedura de un perro «rabioso» siempre provocaba los síntomas característicos de la **hidrofobia** y una muerte segura.

Fisiología, estructura y replicación

Los rabdovirus son virus simples que solamente codifican cinco proteínas en un **virión con envoltura en forma de bala,** de un diámetro de 50 a 95 nm y una longitud de 130 a 380 nm (fig. 50.1; cuadro 50.1). Una serie de puntas compuestas por un trímero de una glucoproteína (G) recubre la superficie del virus. La proteína de adhesión vírica, la proteína G, provoca la aparición de anticuerpos neutralizantes. La proteína G del virus de la estomatitis vesicular (VEV) es una glucoproteína sencilla a la que se une un glucano por medio de un enlace *N*. Esta proteína G se ha utilizado como prototipo para el estudio del procesamiento de las glucoproteínas eucariotas.

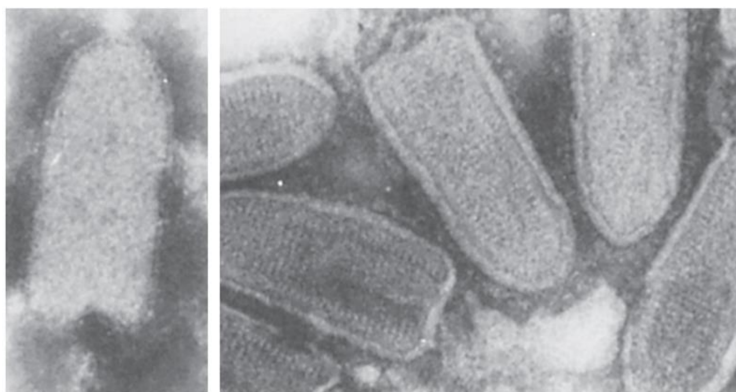


FIG. 50.1 Rabdovirus observables al microscopio electrónico: virus de la rabia *(izquierda)* y virus de la estomatitis vesicular *(derecha)*. (De Fields, B.N., 1985. *Virology.* Raven, New York, NY.)

Cuadro 50.1 Características propias de los rabdovirus

Virus en forma de bala, con envoltura, con ARN monocatenario negativo que codifica cinco proteínas.
Prototipo de la replicación de los virus de cadena negativa con envoltura.
Replicación en el citoplasma.

Dentro de la envoltura, la **nucleocápside helicoidal** está enrollada de manera simétrica en una estructura cilíndrica, lo que le confiere un aspecto estriado (v. fig. 50.1). La nucleocápside se compone de una molécula de **ARN (ácido ribonucleico) monocatenario de sentido negativo** de aproximadamente 12.000 bases, la nucleoproteína (N) y las proteínas grande (L) y no estructural (NS). Las proteínas L y NS constituyen la ARN polimerasa dependiente de ARN. La proteína N es la principal proteína estructural del virus. Protege al ARN de la digestión por la ribonucleasa y mantiene la molécula de ARN en una configuración aceptable para la transcripción. La proteína de la matriz (M) se encuentra entre la envoltura y la nucleocápside.

El ciclo de replicación del virus de la estomatitis vesicular es el prototipo de los rabdovirus y otros virus ARN de cadena negativa (v. fig. 36.13). La proteína G vírica se une a la célula huésped y los viriones se internalizan por endocitosis. El virus de la rabia se une al receptor de acetilcolina de tipo nicotínico, a la molécula de adhesión celular neural o a otras moléculas. La envoltura vírica se une a la membrana del endosoma tras la acidificación de la vesícula. Este proceso de pérdida de envoltura libera la nucleocápside en el citoplasma, donde tiene lugar el proceso de replicación. En las neuronas, las vesículas endosómicas pueden transportar viriones de la rabia completos a lo largo del axón hasta las células neuronales para facilitar su diseminación neuronal.

Dentro de la envoltura, la **nucleocápside helicoidal** está enrollada de manera simétrica en una estructura cilíndrica, lo que le confiere un aspecto estriado (v. fig. 50.1). La nucleocápside se compone de una molécula de **ARN (ácido ribonucleico) monocatenario de sentido negativo** de aproximadamente 12.000 bases, la nucleoproteína (N) y las proteínas grande (L) y no estructural (NS). Las proteínas L y NS constituyen la ARN polimerasa dependiente de ARN. La proteína N es la principal proteína estructural del virus. Protege al ARN de la digestión por la ribonucleasa y mantiene la molécula de ARN en una configuración aceptable para la transcripción. La proteína de la matriz (M) se encuentra entre la envoltura y la nucleocápside.

El ciclo de replicación del virus de la estomatitis vesicular es el prototipo de los rabdovirus y otros virus ARN de cadena negativa (v. fig. 36.13). La proteína G vírica se une a la célula huésped y los viriones se internalizan por endocitosis. El virus de la rabia se une al receptor de acetilcolina de tipo nicotínico, a la molécula de adhesión celular neural o a otras moléculas. La envoltura vírica se une a la membrana del endosoma tras la acidificación de la vesícula. Este proceso de pérdida de envoltura libera la nucleocápside en el citoplasma, donde tiene lugar el proceso de replicación. En las neuronas, las vesículas endosómicas pueden transportar viriones de la rabia completos a lo largo del axón hasta las células neuronales para facilitar su diseminación neuronal.

La ARN polimerasa dependiente de ARN unida a la nucleocápside transcribe el ARN del genoma vírico, y produce cinco ARN mensajeros (ARNm) individuales. En el caso del virus de la rabia, este proceso tiene lugar en los cuerpos de Negri. Estos ARNm se traducen en cinco proteínas víricas. El ARN del genoma vírico también se transcribe en un molde de ARN de longitud completa y sentido positivo, que se utiliza para generar nuevos genomas. La proteína G es sintetizada por ribosomas unidos a la membrana y posteriormente es procesada por el aparato de Golgi y alcanza la superficie celular al ser transportada en vesículas de membrana. La proteína M se asocia a las membranas modificadas por la proteína G.

El ensamblaje del virión se realiza en dos fases: 1) ensamblaje de la nucleocápside en el citoplasma, y 2) envoltura y liberación a través de las membranas citoplasmáticas o plasmáticas. El genoma se une a la proteína N y después con las proteínas polimerasas L y NS para formar la nucleocápside. La asociación de la nucleocápside a la proteína M hace que se enrolle para adquirir su forma condensada y la característica forma de bala del virión. En la mayor parte de las células, el virus sale por gemación desde las membranas citoplasmáticas, y la liberación es ineficiente. La excepción corresponde a la glándula salival, en la que el virus sale por gemación de manera eficiente desde la membrana plasmática y se desprende cuando la nucleocápside ha adquirido su envoltura completa. La duración de un ciclo de replicación depende del tipo celular y del tamaño del inóculo.

Patogenia e inmunidad

La infección por el virus de la rabia suele ser consecuencia de la mordedura de un animal rabioso (cuadro 50.2). En el animal, la infección por el virus de la rabia provoca la secreción del virus a través de su saliva y un comportamiento agresivo que le lleva a morder (perro rabioso), lo que a su vez facilita la transmisión del virus. También se puede transmitir por inhalación de virus suspendido en el aire (como puede ocurrir en las cuevas), en tejidos trasplantados infectados (p. ej., córnea) y por inoculación a través de membranas mucosas intactas.

Cuadro 50.2 Mecanismos patógenos del virus de la rabia

La rabia suele transmitirse con la saliva y se adquiere por mordedura de un animal rabioso.
El virus de la rabia **no es muy citolítico** y parece permanecer unido a la célula, excepto en la glándula salival.
El virus se multiplica en la musculatura en el sitio de la mordedura, con una sintomatología mínima o inexistente **(fase de incubación).**
La duración de la fase de incubación está determinada por la dosis infecciosa y la proximidad del lugar de la infección al SNC y al cerebro.
Al cabo de semanas o meses, el virus infecta los nervios periféricos y asciende por el SNC hasta alcanzar el cerebro **(fase prodrómica).**
La infección del cerebro provoca unos síntomas característicos, coma y muerte **(fase neurológica).**
Durante la fase neurológica, el virus se extiende hasta las glándulas, la piel y otras partes del organismo, incluidas las glándulas salivales.
La infección de la rabia no provoca respuesta humoral hasta las fases finales de la enfermedad, cuando el virus ya se ha diseminado desde el SNC hacia otras partes.
Las glándulas salivales producen y liberan grandes cantidades de virus, y constituyen el principal origen del contagio.
La administración de anticuerpos puede inhibir la progresión del virus y la enfermedad si se administran precozmente.
El período de incubación prolongado permite una vacunación activa como tratamiento poscontagio.

SNC, sistema nervioso central.

El virus se replica lentamente en el punto de infección durante días o meses (fig. 50.2) antes de progresar hasta alcanzar el sistema nervioso periférico y después el sistema nervioso central (SNC). El virus de la rabia progresa por transporte axoplasmático retrógrado hacia los ganglios raquídeos dorsales y la médula espinal. Cuando el virus logra acceder a la médula espinal, el cerebro se infecta con rapidez, y aumenta la producción de virus. Las áreas afectadas son el hipocampo, el tronco encefálico, las células ganglionares de los núcleos de la protuberancia y las células de Purkinje del cerebelo. A continuación, el virus se disemina desde el SNC a través de las neuronas aferentes hacia lugares intensamente inervados, como la piel del cuello y la cabeza, las **glándulas salivales,** la retina, la córnea, la mucosa nasal, la médula suprarrenal, el parénquima renal y las células acinares pancreáticas. El virus se libera de manera eficiente desde la glándula salival para favorecer el contagio desde los animales infectados. Después de que el virus haya invadido el cerebro y la médula espinal, se produce una encefalitis y degeneración neuronal. A pesar de la intensa afectación del SNC y los trastornos de su funcionamiento, se pueden observar muy pocos cambios histológicos en el tejido afectado, con excepción de la presencia de corpúsculos de inclusión de Negri (v. apartado «Diagnóstico de laboratorio» de la rabia).

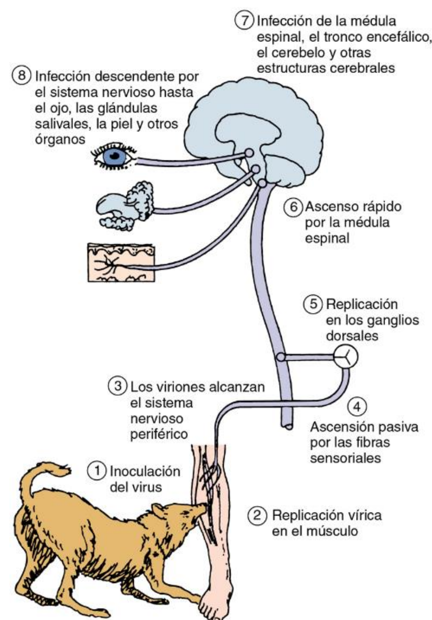


FIG. 50.2 Patogenia de la infección por el virus de la rabia. Las fases numeradas describen la secuencia de los acontecimientos. (Modificada de Belshe, R.B., 1991. *Textbook of Human Virology,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

Una vez que ha aparecido el cuadro clínico, la rabia es mortal. La duración del período de incubación está determinada por: 1) la concentración del virus en el inóculo; 2) la proximidad de la herida al cerebro; 3) la gravedad de la herida; 4) la edad del huésped, y 5) el estado de su sistema inmunitario.

Al contrario que otros síndromes de encefalitis víricas, la rabia es mínimamente citolítica y rara vez origina lesiones inflamatorias. Las proteínas víricas inhiben la apoptosis y algunas acciones del interferón. Se libera una cantidad muy pequeña de antígeno y es probable que la infección se mantenga oculta a la respuesta inmunitaria. Los anticuerpos neutralizantes no aparecen hasta que el cuadro clínico ya está bien establecido. La inmunidad celular parece desempeñar una función minoritaria o nula en la protección contra la infección por el virus de la rabia.

Los anticuerpos pueden impedir la diseminación del virus hacia el SNC y el cerebro cuando se administran o se generan mediante vacunación durante el período de incubación. Habitualmente, el período de incubación es lo suficientemente largo como para permitir la generación de una respuesta protectora y terapéutica de anticuerpos si se aplica una inmunización activa con la vacuna inactivada de la rabia.

Epidemiología

La rabia es una **zoonosis clásica** transmitida de los animales al ser humano (cuadro 50.3). La rabia aparece en la mayoría de las partes del mundo, aunque se ve con poca frecuencia Japón, Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido y algunos estados insulares. La rabia se mantiene y se transmite de tres formas: la rabia urbana, en la que el principal transmisor es el perro; la rabia salvaje (de los bosques), transmitida principalmente por varios animales salvajes; y la rabia del murciélago. Las partículas transportadas por el aire que contienen virus, las mordeduras y los arañazos provocados por murciélagos infectados también contribuyen a la diseminación de la enfermedad. En Estados Unidos, la rabia es más frecuente en los gatos porque no están vacunados. Sin embargo, el principal reservorio de la rabia en todo el mundo es el perro. En Sudamérica y en Asia, esta característica es un problema debido a la existencia de una población abundante de perros callejeros no vacunados y la ausencia de programas de control de la rabia. Aunque son poco frecuentes, se describen casos de transmisión del virus de la rabia por trasplantes corneales o de órganos.

Cuadro 50.3 Epidemiología del virus de la rabia

Factores de la enfermedad/víricos

El virus provoca un comportamiento agresivo en los animales, lo que facilita su diseminación.
La producción de virus por las glándulas salivales transmite el virus con las mordeduras.
La enfermedad tiene un período de incubación asintomático prolongado.

Transmisión

Zoonosis:

- Reservorio: animales salvajes.
- Vectores: animales salvajes y perros y gatos sin vacunar.

Fuente del virus:

- Principal: saliva en la mordedura de un animal rabioso (incluidos los murciélagos).
- Secundaria: suspensión en el aire en cuevas en las que hay murciélagos rabiosos.
- Infrecuente: trasplante de córneas u órganos contaminados.

¿Quién corre riesgos?

Veterinarios y cuidadores de animales.
Personas mordidas por un animal rabioso.
Habitantes de países sin programas de vacunación de animales domésticos.

Geografía/estación

El virus se encuentra en todo el mundo excepto en ciertas islas.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

Existe un programa de vacunación disponible para animales domésticos.
Existen vacunas para la población de riesgo.
Se han realizado programas de vacunación para controlar la rabia en mamíferos de bosque.

Gracias al excelente programa de vacunación canina introducido en Estados Unidos, la mayoría de los casos de rabia en este país corresponden a la rabia salvaje y a la exposición a murciélagos. Las estadísticas de rabia en los animales son recogidas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, que en 1999 registraron más de 8.000 casos documentados de rabia en mapaches, mofetas, murciélagos y animales de granja, además de perros y gatos (fig. 50.3). Los tejones y los zorros también son importantes transmisores de la rabia en Europa Occidental. En Sudamérica, los murciélagos vampiros transmiten la rabia al ganado vacuno, lo que provoca pérdidas de millones de dólares cada año.

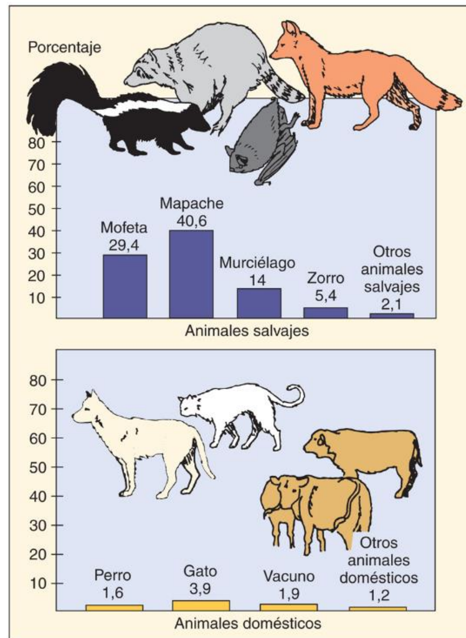


FIG. 50.3 Distribución de la rabia animal en Estados Unidos en 1999. Los porcentajes se refieren al número total de casos de rabia animal. (Datos de Krebs, J.W., Rupprecht, C.E., Childs, J.E., 2000. Rabies surveillance in the United States during 1999. *J Am Vet Med Assoc* 217:1799-1811.)

Aunque no todos los casos son notificados, se estima que en todo el planeta la rabia ocasiona de 40.000 a 100.000 muertes anuales, principalmente en niños, y al menos 20.000 de ellas se producen en India, donde el virus se transmite a través de perros infectados en el 96% de los casos. En Sudamérica, los casos de rabia humana son principalmente el resultado del contacto con perros rabiosos de zonas urbanas. En Indonesia, un brote de más de 200 casos de rabia humana registrado en el año 1999 obligó a sacrificar a más de 40.000 perros en las islas. La incidencia de la rabia humana en Estados Unidos es aproximadamente de un caso al año gracias a la eficacia de los programas de vacunación de los perros y al limitado contacto del ser humano con mofetas, mapaches y murciélagos. Desde 1990, los casos de rabia en el ser humano en dicho país se han contraído en otros lugares o se han producido a través de murciélagos infectados por el virus. La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 10 millones de personas reciben cada año un tratamiento tras la exposición a animales sospechosos de infección por este patógeno.

Enfermedades clínicas

La rabia es casi siempre mortal a menos que se trate mediante vacunas. Tras un período de incubación largo, aunque sumamente variable, sigue una fase prodrómica de rabia (cuadro 50.4; tabla 50.1). El paciente presenta síntomas como fiebre, malestar, cefalea, dolor o parestesia (picores) en el lugar de la mordedura, síntomas gastrointestinales, fatiga y anorexia. El pródromo suele durar de 2 a 10 días, después de los cuales aparecen los síntomas neurológicos específicos de la rabia. El síntoma más característico de la rabia, la **hidrofobia** (miedo al agua), aparece en una proporción comprendida entre el 20 y el 50% de los pacientes. Está provocado por el dolor que se asocia a los intentos del paciente para tragar agua. Durante esta fase neurológica también son frecuentes las convulsiones generalizadas, la desorientación y las alucinaciones. Entre un 15 y un 60% de los pacientes presentan parálisis como único síntoma de la rabia. La parálisis puede originar insuficiencia respiratoria.

Cuadro 50.4 Resumen clínico

Rabia: se encontró un murciélago volando en el dormitorio de una niña de 3 años. Aparentemente, el murciélago había permanecido en la habitación durante toda la noche. No se observó ningún indicio de herida por mordedura ni de contacto, de modo que se capturó y se liberó al animal. Tres semanas después, la niña presentó un cambio de comportamiento, irritación y agitación. En poco tiempo se mostró confusa e incontrolable, revolcándose y siendo incapaz de controlar sus secreciones. Finalmente entró en estado comatoso y falleció debido a una parada cardiorrespiratoria.

Tabla 50.1

Progresión de la enfermedad de la rabia

Fase de la enfermedad	Síntomas	Tiempo (días)	Estado vírico	Estado inmunológico
Fase de incubación	Asintomática	60-365 días tras la mordedura	Título bajo, virus en el músculo	—
Fase prodrómica	Fiebre, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, cefalea, letargo, dolor en el lugar de la mordedura	2-10	Título bajo, virus en el SNC y el cerebro	—
Fase neurológica	Hidrofobia, espasmos faríngeos, hiperactividad, ansiedad, depresión Síntomas del SNC: descoordinación, parálisis, confusión, delirio	2-7	Título elevado, virus en el cerebro y otros puntos	Anticuerpos detectables en suero y SNC
Coma	Coma, hipotensión, hipoventilación, infecciones secundarias, paro cardíaco	0-14	Título elevado, virus en el cerebro y otros puntos	—
Muerte	—	—	—	—

SNC, sistema nervioso central.

El paciente entra en coma tras la fase neurológica, la cual se prolonga a lo largo de 2 a 10 días. Esta fase prácticamente siempre provoca la muerte como consecuencia de las complicaciones neurológicas y pulmonares.

Diagnóstico de laboratorio

La aparición de síntomas neurológicos en un individuo que ha sido mordido por un animal suele confirmar el diagnóstico de rabia. Desafortunadamente, *los indicios de la infección, incluidos los síntomas y la detección de los anticuerpos, no aparecen hasta que es demasiado tarde para intervenir.* Normalmente se efectúan análisis de laboratorio para confirmar el diagnóstico (demasiado tarde para administrar tratamiento) y determinar si un animal sospechoso presenta rabia (*post mortem*).

La detección del antígeno utilizando técnicas de inmunofluorescencia directa o la detección del genoma mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) son pruebas relativamente rápidas y sensibles y constituyen en la actualidad los métodos de elección para el diagnóstico de la rabia. Las muestras de saliva, suero, líquido cefalorraquídeo, material de biopsia cutánea de la nuca, material de biopsia cerebral o de autopsia y frotis de impresión de células epiteliales corneales son las muestras que suelen examinarse.

Las células infectadas presentan inclusiones intracitoplasmáticas que consisten en agregados de nucleocápsides víricas **(corpúsculos de Negri)** en las neuronas afectadas (v. fig. 39.3). A pesar de que su detección confirma el diagnóstico de infección por el virus de la rabia, los corpúsculos de Negri solamente se observan en el 70-90% del tejido cerebral de individuos infectados.

Los anticuerpos no se detectan hasta fases tardías de la enfermedad, aunque se pueden estudiar en el suero y en el líquido cefalorraquídeo mediante un análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA).

Tratamiento y profilaxis

La rabia clínica es casi siempre mortal, a menos que se trate precozmente mediante inmunización tras el contagio. Una vez que han aparecido los síntomas, aparte de un tratamiento de apoyo poco más se puede hacer. Solo existe un caso de interrupción exitosa de la progresión de la enfermedad tras la administración de tratamiento con ribavirina tras la exposición (v. caso clínico al inicio del capítulo).

La profilaxis posterior a la exposición es la única medida posible para evitar un cuadro clínico manifiesto en el individuo afectado. A pesar de que los casos de rabia humana son infrecuentes, solo en Estados Unidos aproximadamente 20.000 individuos reciben cada año profilaxis antirrábica. Esta profilaxis se debe iniciar en cualquier individuo que se haya expuesto, por mordedura o por contaminación de una herida abierta o membrana mucosa, a la saliva o el tejido cerebral de un animal sospechoso de estar infectado con el virus, a menos que se analice al animal y se demuestre que no presenta la infección.

La primera medida protectora es el tratamiento local de la herida. La herida se debe lavar inmediatamente con agua y jabón o cualquier otra sustancia que inactive al virus. Se debe instilar suero antirrábico alrededor de la herida.

A continuación se procede a la inmunización mediante la administración de cuatro dosis de vacuna en 2 semanas, junto con una dosis inicial de inmunoglobulina antirrábica humana (IGARH) o suero antirrábico equino. La inmunización pasiva con IGARH solamente proporciona anticuerpos hasta que el paciente produce sus propios anticuerpos como respuesta a la vacuna. El curso lento de la rabia permite que se origine una inmunidad activa a tiempo para proporcionar la protección necesaria.

La vacuna de la rabia contiene virus muertos y se prepara por inactivación química de tejido de células diploides humanas infectadas por el virus de la rabia (VCDH) o en embriones de pollo. Estas vacunas provocan menos reacciones negativas que las antiguas vacunas (Semple y Fermi), las cuales se preparaban a partir de cerebro de animales lactantes o adultos. Los individuos que trabajan con animales o en laboratorios donde se manejan tejidos potencialmente infectados y los individuos que viajan a zonas donde hay rabia endémica se deben realizar controles séricos y administrar una vacuna antes de la exposición. En estos individuos se recomienda la administración de la VCDH por vía intramuscular, lo que confiere protección a lo largo de un período de 2 años.

En definitiva, la prevención de la rabia humana se basa en el control eficaz de la rabia en los animales domésticos y salvajes. El control de los animales domésticos depende de la desaparición de los animales callejeros y abandonados, y de la vacunación de todos los perros y gatos. También se han utilizado con éxito diversas vacunas orales atenuadas para inmunizar a los zorros. En Estados Unidos se está utilizando una vacuna con virus de la vaccinia recombinante vivo que expresa la proteína G del virus de la rabia. Esta vacuna se inyecta en un cebo y se lanza en paracaídas en zonas boscosas, lo que permite vacunar a mapaches, zorros y otros animales. La inyección accidental de una mujer con esta vacuna híbrida contra el virus de la rabia y el virus de la vaccinia consiguió inmunizarla contra la viruela y la rabia (v. «Bibliografía»).

Filovirus

Inicialmente, los virus de **Marburg** y del **Ébola** (fig. 50.4) se clasificaron como miembros de la familia Rhabdoviridae, pero después se han reclasificado como **filovirus (Filoviridae).** Son **virus filamentosos de ARN de cadena negativa** y dotados de **envoltura.** Estos microorganismos provocan **fiebres hemorrágicas graves o mortales,** y **son endémicos de África.** La notoriedad del virus del Ébola aumentó en 1995 tras un brote en la República Democrática del Congo (antiguo Zaire), y en 1996 en Gabón, así como tras el estreno de la película *Estallido,* basada en un libro de Robin Cook, y la publicación del libro *Zona caliente,* de Richard Preston. En 2014, una epidemia por el virus del Ébola causó muchos miles de muertes, principalmente en países de África Oriental (Liberia, Sierra Leona y Guinea), y más recientemente (desde 2018 hasta la fecha de impresión de la edición original de este libro) se han producido brotes en la República Democrática del Congo.



FIG. 50.4 Imagen de microscopio electrónico del virus del Ébola. (Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA.)

Estructura y replicación

Los filovirus poseen un genoma de ARN monocatenario ($4,5 \times 10^6$ Da) que codifica siete proteínas. Los viriones forman filamentos largos con envoltura de un diámetro de 80 nm, aunque también pueden adoptar otras formas. Su longitud puede variar desde 800 hasta 1.400 nm y pueden no contener ningún genoma, o tener uno o varios. La nucleocápside es helicoidal y se halla en el interior de una envoltura que contiene una glucoproteína. La glucoproteína es hidrolizada en dos componentes y una versión más pequeña es secretada. El virus del Ébola se une a la proteína Niemann-Pick C1 (NPC1), una proteína para la transferencia de colesterol, la inmunoglobulina de linfocitos T y el dominio de mucina 1 (TIM-1), que también es el receptor del virus de la hepatitis A. El virus penetra en la célula y se replica en el citoplasma, de manera semejante a los rabdovirus.

Patogenia

Los filovirus se multiplican con eficiencia, ya que producen gran cantidad de virus en las células endoteliales, los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y otras células. La replicación en los macrófagos, monocitos y células dendríticas induce una tormenta de citocinas proinflamatorias parecida a la tormenta de citocinas inducida por un superantígeno, lo que provoca síntomas de tipo séptico. La citopatogenia vírica origina una extensa necrosis tisular en las células parenquimatosas del hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y los pulmones. La infección de las células endoteliales evita la producción de proteínas de adhesión celular y causa citólisis, lo que conduce a una lesión vascular y extravasación. Las cepas con mutaciones en esta proteína carecen del componente hemorrágico de la enfermedad. La extensa hemorragia que se produce en los pacientes afectados provoca edema, *shock* hipovolémico y coagulación intravascular diseminada. Los virus pueden escapar también de las respuestas innatas (incluyendo el interferón) e inmunitarias del huésped.

Epidemiología

La infección por el virus de Marburg se detectó por primera vez entre empleados de un laboratorio de Marburg, Alemania, que habían estado en contacto con tejidos de monos verdes africanos aparentemente sanos. Se han observado casos raros de infección por el virus de Marburg en Zimbabue y Kenia.

El virus del Ébola recibió su nombre del río de la República Democrática del Congo (antiguo Zaire) en el que se descubrió. Se han producido brotes de la enfermedad por el virus del Ébola en la República Democrática del Congo, Sudán y, más recientemente, en Liberia, Sierra Leona y Guinea. Durante estos brotes, el virus del Ébola presenta tal virulencia que puede eliminar a la población vulnerable antes de lograr diseminarse fuera de la región. En las áreas urbanas es más difícil controlar la propagación del virus. Hasta el 18% de la población de las zonas rurales de África Central presenta anticuerpos contra este virus, lo que indica que también se producen infecciones subclínicas.

Estos virus pueden ser endémicos en los murciélagos y los monos salvajes y pueden transmitirse de los monos al ser humano y entre individuos. El contacto con el animal que actúa como reservorio o el contacto directo con sangre o secreciones infectadas pueden diseminar la enfermedad. Estos virus se han transmitido a través de inyecciones accidentales y el uso de jeringas contaminadas. Los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes, los trabajadores de funerarias y los manipuladores de los monos son los que presentan un riesgo mayor de contraer la infección. A raíz de la epidemia de 2014, en los principales aeropuertos se instauraron medidas de cribado similares a las empleadas para el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus y a todos los pacientes estadounidenses con síntomas seudogripales se les preguntaba por su historial de viajes.

Enfermedades clínicas

Los virus de Marburg y del Ébola son las causas más graves de las fiebres hemorrágicas (caso clínico 50.1). La enfermedad suele debutar con síntomas de tipo gripal como cefalea y mialgias. Al cabo de pocos días aparecen náuseas, vómitos y diarreas; también puede formarse un exantema. Posteriormente se observan hemorragias en múltiples puntos, especialmente en el tubo digestivo, y hasta el 90% de los pacientes con un cuadro clínico manifiesto fallece.

Caso clínico 50.1 Ébola

Emond y cols. describieron el siguiente caso de infección por Ébola (*Br Med J* 2:541-544, 1977). A los 6 días de pincharse con una aguja mientras manejaba el hígado procedente de un animal infectado por el virus del Ébola, un científico presentó dolor abdominal y náuseas. Fue trasladado a una unidad de enfermedades infecciosas de alta seguridad e ingresado en una habitación de aislamiento. El día del ingreso (día 1) presentó anorexia, fatiga, náuseas, dolor abdominal y fiebre de 38 °C. Se le administró interferón dos veces al día y pareció mejorar, pero al día siguiente por la mañana reapareció la fiebre (39 °C). Se le administró suero de convalecientes inactivado con calor sin efectos inmediatos. El día 4 presentó una sudoración profusa y la temperatura se normalizó, pero desarrolló un exantema en el tórax. A mediados del día 4 desarrolló una tiritona súbita y violenta, con fiebre de 40 °C, náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas persistieron durante 3 días y el exantema se extendió por todo el cuerpo. El día 6 se le administró más suero de convaleciente y rehidratación. El paciente se fue recuperando de forma lenta en 10 semanas. Se reconoció el virus mediante microscopia electrónica e inoculación en cobayas en la sangre obtenida durante el primer día sintomático. (Actualmente los análisis se realizarían mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, con un menor riesgo para el personal de laboratorio.) Los títulos de virus se redujeron 1.000 veces tras el tratamiento con interferón y eran indetectables a partir del día 9. El tratamiento del paciente y el manejo de las muestras se realizaron bajo las condiciones de aislamiento más estrictas existentes en aquel momento. Aunque el científico adoptó todas las precauciones y se lavó las manos en lejía en cuanto pudo, su destino estaba ya marcado. Por suerte, se disponía de suero de convalecientes y de interferón para limitar la progresión de la enfermedad, porque sin ellos hubiera fallecido por una enfermedad hemorrágica de progresión rápida.

Diagnóstico de laboratorio

Todas las muestras procedentes de pacientes en los que se sospeche una infección por filovirus se deben manipular con extremo cuidado con el fin de evitar una infección accidental. La manipulación de estos virus exige un **nivel 4 de contención,** del que no se dispone con frecuencia.

Los antígenos víricos se pueden detectar en los tejidos mediante análisis de inmunofluorescencia directa, y en líquidos mediante la técnica ELISA. Se puede recurrir a la amplificación RT-PCR del genoma vírico en las secreciones con el fin de confirmar el diagnóstico y minimizar la manipulación de las muestras.

Tratamiento, prevención y control

En pacientes con infecciones por filovirus se ha estudiado la administración de sueros que contenían anticuerpos, anticuerpos producidos artificialmente (ZMAPP), interferón y ribavirina. Los pacientes infectados se han de someter a cuarentena, y los animales contaminados se deben sacrificar. La manipulación de los virus, los pacientes infectados, los cadáveres de pacientes o el material contaminado requiere procedimientos de contención muy estrictos (nivel 4). Se han empleado diversos métodos para desarrollar una vacuna. En el brote de la República Democrática del Congo de 2018 se utilizó la vacuna rVSV-ZEBOV, una vacuna recombinante en la que el VEV expresa la glucoproteína del virus del Ébola en lugar de la suya propia. Tuvieron prioridad en la vacunación los profesionales sanitarios y las personas que vivían en áreas próximas al foco del Ébola y que tenían mayor probabilidad de infectarse (vacunación en anillo).

Virus de la enfermedad de Borna

El virus de la enfermedad de Borna (VB) constituye el único representante de una familia de virus de ARN de cadena negativa con envoltura. El VB se asoció inicialmente a la infección de caballos en Alemania. Ha sido objeto de una considerable atención debido a su relación con ciertas enfermedades neuropsiquiátricas, como la esquizofrenia.

Estructura y replicación

El genoma de 8.910 nucleótidos de longitud del VB codifica cinco proteínas detectables, entre las que figura una polimerasa (L), una nucleoproteína (N), una fosfoproteína (P), una proteína de matriz (M) y una glucoproteína de la envoltura (G). A diferencia de la mayoría de los virus de cadena negativa, la replicación del VB tiene lugar en el núcleo celular. Este rasgo lo acerca a los ortomixovirus, si bien el VB se diferencia de los miembros de este grupo en que su genoma no se encuentra segmentado.

Patogenia

El VB es un virus muy neurótropo capaz de diseminarse a través del SNC. También infecta las células parenquimatosas de distintos órganos y las células mononucleares de sangre periférica. La citotoxicidad del virus no es significativa y se establece una infección persistente en el huésped infectado. Las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T son importantes en el control de las infecciones por este patógeno, aunque también pueden participar en el daño tisular que origina enfermedad.

Enfermedades clínicas

A pesar de los limitados datos relativos a la enfermedad por el VB en el ser humano, la infección en animales puede originar pérdidas sutiles de la capacidad de aprendizaje y la memoria, así como una meningoencefalitis mortal de origen inmunitario. Muchos de los desenlaces de la infección por el VB en animales de laboratorio remedan enfermedades neuropsiquiátricas descritas en el ser humano, como la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el autismo. Los títulos de anticuerpos contra el virus y/o la concentración de células mononucleares de sangre periférica infectadas son más elevados de lo normal en los pacientes aquejados de esquizofrenia, autismo y otros trastornos neuropsiquiátricos, lo que indica que el VB causa o reagudiza estas enfermedades mentales.

Epidemiología

La enfermedad provocada por el VB es una zoonosis capaz de infectar a un amplio abanico de especies de mamíferos, como caballos, ovejas y el ser humano. La mayoría de los brotes de este virus se han localizado en Europa Central, aunque el virus se ha detectado igualmente en Norteamérica y Asia. Se desconoce cuáles son el reservorio y el mecanismo de transmisión de este patógeno vírico. Los brotes en caballos se han relacionado con un mayor nivel de la infección en el ser humano.

Diagnóstico de laboratorio

La infección se puede detectar mediante el análisis directo del genoma y ARNm víricos en células mononucleares de sangre periférica por RT-PCR. Los estudios serológicos de anticuerpos contra proteínas víricas continúan empleándose en la actualidad con el propósito de identificar una asociación del VB con la enfermedad del ser humano.

Tratamiento

Al igual que en el caso de muchos otros virus de ARN, el VB es sensible al tratamiento con ribavirina. Este tratamiento podría constituir un abordaje adecuado para algunos trastornos neuropsiquiátricos si se lograse demostrar la participación del VB como cofactor.

Bibliografía

Anderson LJ, Nicholson TG, Tauxe RV, et al. Human rabies in the United States, 19601979: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Ann Intern Med*. 1984;100:728–735.

Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fenner and Whites Medical Virology*. Fifth ed. New York: Academic; 2016.

Centers for Disease Control and Prevention Rabies vaccine, absorbed: a new rabies vaccine for use in humans. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1988;37:217–223.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eight ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

Plotkin SA. Rabies: state of the art clinical article. *Clin Infect Dis*. 2000;30:4–12.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.

Rupprecht CE. Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. *N Engl J Med*. 2001;345:582–586.

Schnell MJ, McGettigan JP, Wirblich C, et al. The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:51–61.

Steele JH. Rabies in the Americas and remarks on the global aspects. *Rev Infect Dis*. 1988;10(Suppl. 4):S585–S597.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.

Warrell DA, Warrell MJ. Human rabies and its prevention: an overview. *Rev Infect Dis*. 1988;10(Suppl. 4):S726–S731.

Winkler WG. Bogel K: Control of rabies in wildlife. *Sci Am*. 1992;266:86–92.

Wunner WH, Larson JK, Dietzschold B, et al. The molecular biology of rabies viruses. *Rev Infect Dis*. 1988;10(Suppl. 4):S771–S784.

Filovirus

Centers for Disease Control and Prevention. Ebola (Ebola virus disease). www.cdc.gov/vhf/ebola/.

Groseth A, Feldmann H, Strong JE. The ecology of Ebola virus. *Trends Microbiol*. 2007;15:408–416.

King JW. 2018. Ebola. http://emedicine.medscape.com/article/216288 -overview.

Klenk HD. Marburg and Ebola Viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;vol. 235:225.

Mohamadzadeh M, Chen L, Schmaljon AL. How Ebola and Marburg viruses battle the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:556–567.

Preston R. *The Hot Zone*. New York: Random House; 1994.

Sodhi A. Ebola virus disease. *Postgrad Med*. 1996;99:75–76.

Bornavirus

Jordan I. Lipkin WI: borna disease virus. *Rev Med Virol*. 2001;11:37–57.

Richt JA, et al. Borna disease virus infection in animals and humans. *Emerg Infect Dis*. 1997;3:129–135: wwwnc.cdc.gov/eid/article/3/3/pdfs/97-0311.pdf.

Páginas web

Centers for Disease Control and Prevention. Ebola hemorrhagic fever. www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html.

Centers for Disease Control and Prevention. Rabies. www.cdc.gov/rabies/. www.cdc.gov/features/dsRabies/index.html.

Centers for Disease Control and Prevention. Rabies Vaccines. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rabies/hcp/index.html.

Gompf SG, Pham TM, Somboonwit C, et al. 2017. Rabies. http://emedicine.medscape.com/article/220967-overview.

Kapitanyan R, Pryor II PW, Bertolini J, et al. 2017. Emergency treatment of rabies. http://emedicine.medscape.com/article/785543-overview.

King JW, Markanday A. 2018. Ebola virus. http://emedicine.medscape. com/article/216288-overview.

WHO, Rabies. www.who.int/topics/rabies/en/.

Estudio de un caso y preguntas

Un niño de 11 años es trasladado a un hospital de California por una caída; se trataron sus erosiones y se le dio de alta. Al día siguiente no quiso beber agua con la medicina y se volvió más inquieto. Esa noche empezó a estar muy irritable y a sufrir alucinaciones. También producía gran cantidad de saliva y tenía dificultades para respirar. Dos días después presentaba fiebre de 40,8 °C, y sufrió dos episodios de paro cardíaco. A pesar de que se sospechó un caso de rabia, una tomografía computarizada del cerebro no reveló nada especial, como tampoco un análisis del líquido cefalorraquídeo. La biopsia cutánea de la nuca dio negativo al antígeno vírico el día 3, pero luego fue positivo para la rabia el día 7. La situación del paciente siguió deteriorándose y murió 11 días después. Cuando se les preguntó a los padres, se supo que durante un viaje a la India realizado 6 meses antes, al niño le había mordido un perro en un dedo.

1. ¿Qué características clínicas de este caso sugirieron la rabia?
2. ¿Por qué tiene la rabia un período de incubación tan largo?
3. ¿Qué tratamiento se debería haber administrado inmediatamente después de la mordedura del perro? ¿Y en cuanto se sospechó el diagnóstico?
4. ¿En qué se diferencian los aspectos clínicos de la rabia de los de otras enfermedades víricas neurológicas?

---

[1] Adaptado de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Recovery of a patient from clinical rabies—Wisconsin, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:1171-1173.

51: Reovirus

En el mes de enero, un niño de 6 meses fue trasladado al servicio de urgencias tras 2 días de diarrea líquida persistente y vómitos acompañados de fiebre moderada y tos leve. El niño estaba deshidratado y necesitó hospitalización. El paciente acudía a una guardería.

1. Además de los rotavirus, ¿qué otros agentes víricos se pueden considerar en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de este lactante? ¿Qué agentes se deberían tener en cuenta si el paciente fuese un adolescente o un adulto?
2. ¿Cómo se habría confirmado el diagnóstico de rotavirus?
3. ¿Cómo se transmitió el virus? ¿Durante cuánto tiempo había sido contagioso el paciente?
4. ¿Quién presentaba riesgos de padecer una enfermedad grave?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Reovirus

Palabras clave

Fecal-oral, diarrea del lactante, doble-doble (cápside y genoma ARN bicatenario segmentado), vacuna oral.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño medio, cápside doble, genoma ARNbc segmentado.
- Cápside resistente a la inactivación.
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- Cada segmento codifica una o dos proteínas.
- La infección mixta da lugar a la mezcla genética de segmentos: reorganización.
- Los rotavirus inducen un cuadro diarreico similar al del cólera.
- Es una de las causas más graves de diarrea en niños pequeños.
- Fiebre por garrapatas de Colorado, zoonosis, enfermedad parecida al dengue con exantema.

Epidemiología

- Rotavirus.
- Distribución mundial, son ubicuos. Producen cuadros durante todo el año.
- Transmisión por ruta fecal-oral, muy contagiosos, los lactantes tienen riesgo de sufrir cuadros graves.

Diagnóstico

- ELISA en heces para identificar virus.

Tratamiento, prevención y control

- Tratamiento: rehidratación de soporte.
- Prevención: vacunas orales atenuadas administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad.
- Control: lavado de manos e higiene adecuada.

ARNbc, ácido ribonucleico bicatenario; *ELISA*, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas.

La familia **Reoviridae** está formada por los orthoreovirus, los rotavirus, los orbivirus y los coltivirus (tabla 51.1). El nombre de reovirus fue propuesto en 1959 por Albert Sabin para un grupo de virus respiratorios y entéricos que no estaban relacionados con ningún proceso patológico conocido (***respiratory, enteric, orphan***). Los reovirus son virus con **cápsides proteicas de doble capa** que contienen **de 10 a 12 segmentos de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc)** y carecen de envoltura. Estos virus son estables frente a detergentes, en amplios intervalos de temperatura y pH, y se transmiten a través de las gotas respiratorias. Los orbivirus y los coltivirus se transmiten a través de artrópodos y son arbovirus.

orbivirus y los coltivirus se transmiten a través de artrópodos y son arbovirus.

Tabla 51.1

Reoviridae responsables de enfermedades humanas

Virus	Enfermedad
Orthoreovirus[a]	Afectación leve de las vías respiratorias superiores, del tubo digestivo, atresia biliar
Orbivirus/coltivirus	Afectación febril con cefalea y mialgia (zoonosis)
Rotavirus	Afectación del tubo digestivo, de las vías respiratorias (?)

[a] Reovirus es el nombre común de la familia Reoviridae y del género específico *Orthoreovirus*.

Los **orthoreovirus,** también denominados **reovirus de los mamíferos** o, simplemente, reovirus, se aislaron por primera vez en la década de 1950 a partir de las heces de niños. Son el prototipo de esta familia de virus, y la base molecular de su patogenia se ha estudiado extensamente. En general, estos virus causan infecciones asintomáticas en el ser humano.

Los **rotavirus** provocan la **gastroenteritis del lactante humana,** una enfermedad muy frecuente. Antes del uso de vacunas contra el rotavirus, los rotavirus eran los responsables de aproximadamente el 50% de los casos de diarrea en los niños que precisaban ingreso en un centro hospitalario por deshidratación, y en los países en vías de desarrollo podían originar hasta 1 millón de muertes anuales debido a diarrea vírica incontrolada en niños desnutridos. Afortunadamente, las vacunas más modernas son más seguras y han reducido la incidencia de esta enfermedad en todo el mundo.

Estructura

Los rotavirus y los reovirus comparten muchas características estructurales, replicativas y patogénicas. Ambos tienen morfología icosaédrica con cápside proteica de doble o triple capa (60 a 80 nm de diámetro) (fig. 51.1; cuadro 51.1) y genoma bicatenario segmentado. El nombre de **rotavirus** deriva de la palabra latina ***rota,*** que significa **«rueda»,** en referencia al aspecto de triple capa del virión en las microfotografías electrónicas de tinción negativa (fig. 51.2). La destrucción proteolítica de la cápside externa (que se da en el tubo digestivo) activa el virus para la infección y produce una **partícula subvírica intermedia/infecciosa (PSVI).**

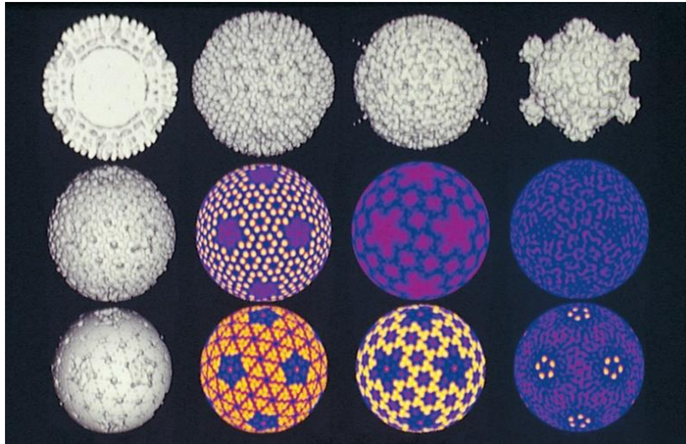


FIG. 51.1 Reconstrucción por ordenador de imágenes de microscopio electrónico de criofractura de un reovirus humano de tipo 1 (Lang). *Arriba, de izquierda a derecha:* sección transversal de un virión, partícula subvírica intermedia/infecciosa (PSVI) y *core*. La PSVI y los centros víricos se generan por proteólisis del virión y desempeñan papeles importantes en el ciclo de replicación. *Centro y abajo:* imágenes generadas por ordenador de los viriones de diferentes radios tras haber eliminado las capas externas. Los colores ayudan a visualizar las simetrías y las interacciones moleculares del interior de la cápside. (Por cortesía de Tim Baker, Purdue University, West Lafayette, Indiana.)

Cuadro 51.1 Características propias de Reoviridae

Virión con **cápside de doble o triple capa** (60 a 80 nm) de simetría icosaédrica que contiene de 10 a 12 (dependiendo del virus) **segmentos de genoma bicatenario** *(virus doble:doble).*
El virión es **resistente** a condiciones ambientales y gastrointestinales (p. ej., detergentes, pH ácido, desecación).
Los viriones de rotavirus y orthoreovirus se activan por proteólisis moderada para formar las partículas subvíricas intermedias/infecciosas que incrementan su infecciosidad.
La cápside interna contiene un sistema completo de transcripción, incluidas ARN polimerasa dependiente de ARN y enzimas para la adición de extremos 5' y poliadenilato.
La replicación vírica se produce en el citoplasma. El ARN bicatenario permanece en el núcleo interno.
La cápside interna se agrega alrededor del ARN (+) y transcribe el ARN (−) en el citoplasma.
La cápside interna ocupada por el rotavirus entra por gemación a través del retículo endoplasmático, y adquiere una cápside externa y una membrana que después se pierde.
El virus es liberado por lisis celular.

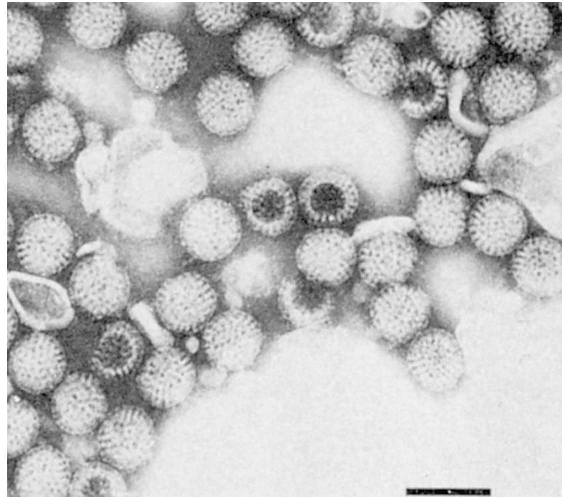


FIG. 51.2 Imagen de microscopio electrónico del rotavirus. Barra: 100 nm. (De Fields, B.N., Knipe, D.M., Chanock, R.M., et al., 1985. *Virology.* Raven, New York, NY.)

La cápside exterior está compuesta de proteínas estructurales (figs. 51.3 y 51.4) que rodean una nucleocápside central que contiene las enzimas implicadas en la síntesis del ARN y 10 (reovirus) u 11 (rotavirus) segmentos genómicos distintos de ARNbc. La cápside interna de los rotavirus, formada por VP2, está rodeada por la cápside intermedia, compuesta sobre todo por la proteína principal de la cápside (VP6) y una capa externa que contiene la proteína de adhesión vírica (VP4) y la glucoproteína (VP7). Es interesante destacar que los rotavirus se parecen a los virus con envoltura, en el sentido de que: 1) tienen glucoproteínas (VP7, NSP4), que se encuentran en la parte externa del virión; 2) adquieren una envoltura, pero luego la pierden en el ensamblaje, y 3) parecen tener una actividad de fusión proteica que estimula la perforación directa de la membrana de la célula diana.

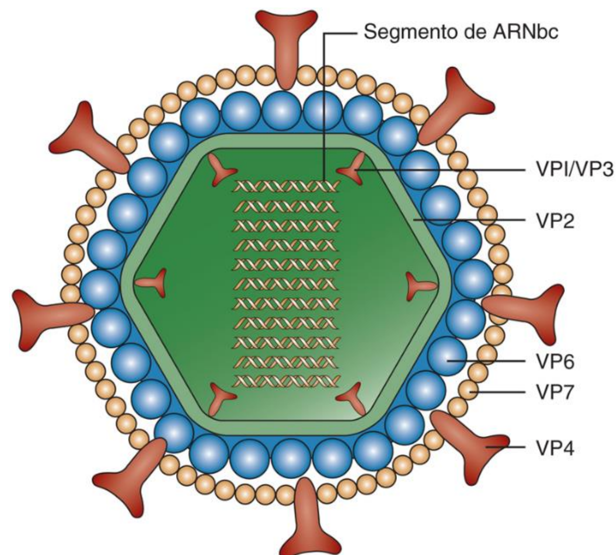


FIG. 51.3 Esquema de un rotavirus. Véase la tabla 51.2 para la descripción de las proteínas víricas. *ARNbc,* ácido ribonucleico bicatenario.

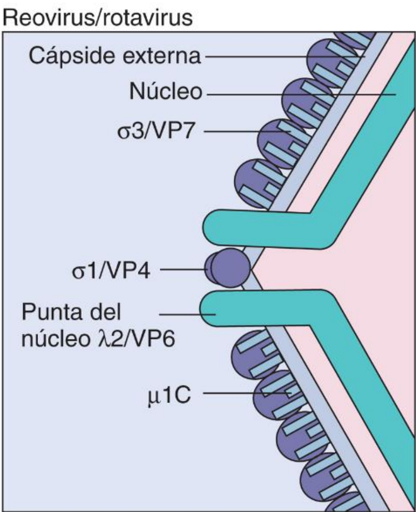


FIG. 51.4 Estructura del núcleo y de las proteínas externas de los rotavirus. Véase la tabla 51.2 para las descripciones de las proteínas víricas. (Modificada de Sharpe, A.H., Fields, B.N., 1985. Pathogenesis of viral infections. Basic concepts derived from the reovirus model. *N Engl J Med* 312:486-497.)

Los segmentos de genoma de los rotavirus y los reovirus codifican tanto proteínas estructurales como no estructurales. Al igual que ocurre con el virus de la gripe, se pueden producir reordenaciones de segmentos genéticos que dan lugar a virus híbridos. Los segmentos del genoma de rotavirus, las proteínas que codifican y sus funciones aparecen resumidos en la tabla 51.2; los datos correspondientes a los reovirus se resumen en la tabla 51.3. Las proteínas del *core* poseen las actividades enzimáticas necesarias para la transcripción del ARN mensajero (ARNm). Entre ellas se encuentra la enzima que añade una cabeza de metilguanosina al extremo 5′ del ARNm y una ARN polimerasa. Las proteínas σ1 (reovirus) y VP4 (rotavirus) se localizan en los vértices de la cápside y se proyectan desde la superficie como puntas proteicas. Tienen diversas funciones, como la hemaglutinación y la adhesión vírica, y provocan la aparición de anticuerpos neutralizantes. La VP4 se activa por escisión mediada por una proteasa en las proteínas VP5 y VP8 y expone una estructura similar a la de las proteínas de fusión de los paramixovirus. Su escisión es necesaria para que el virus pueda entrar en las células.

Tabla 51.2

Funciones de los productos génicos del rotavirus

Segmento genético	Proteína (localización)	Función
1	VP1 (cápside interna)	Polimerasa
2	VP2 (cápside interna)	Componente de la transcriptasa
3	VP3 (cápside interna)	Colocación de la cabeza en ARNm
4	VP4 (proteína de la punta de la cápside externa en los vértices del virión)	La activación por medio de la proteasa produce VP5 y VP8 de la PSVI, hemaglutinina, proteína de adhesión vírica[a]
5	NSP1 (NS53)	Unión a ARN
6	VP6 (cápside interna)	Principal proteína estructural de la cápside interna, que se une a NSP4 en el RE para favorecer el ensamblaje de la cápside externa
7	NSP3 (NS34)	Unión a ARN
8	NSP2 (NS35)	Unión a ARN, importante para la replicación y el empaquetamiento del genoma
9	VP7 (cápside externa)	Antígeno específico de tipo, principal componente de la cápside externa que es glucosilado en el RE y facilita la adhesión y la entrada[a]
10	NSP4 (NS28)	Proteína glucosilada en el RE que estimula la unión de la cápside interna al RE, la envoltura transitoria y la adición de la cápside externa; actúa como enterotoxina para movilizar calcio y causa diarrea
11	NSP5 (NS26)	Unión a ARN
11	NSP6	Se une a NSP5

ARNm, ácido ribonucleico mensajero; *PSVI,* partícula subvírica intermedia/infecciosa; *RE,* retículo endoplasmático.

[a] Diana para los anticuerpos neutralizantes.

Tabla 51.3

Funciones de los productos genéticos del reovirus

Segmentos del genoma (peso molecular, Da)	Proteína	Función (si se conoce)
SEGMENTOS GRANDES (2,8 × 10^6)		
1	λ3 (cápside interna)	Polimerasa
2	λ2 (cápside externa)	Enzima del extremo
3	λ1 (cápside interna)	Componente de la transcriptasa
SEGMENTOS MEDIANOS (1,4 × 10^6)		
1	μ2 (cápside interna)	Se une al ARN y los microtúbulos
2	μ1C (cápside externa)	Escindida de μ1, forma complejo con σ3, facilita la entrada
3	μNS	Facilita el ensamblaje vírico[a]
SEGMENTOS PEQUEÑOS (0,7 × 10^6)		
1	σ1 (cápside externa)	Proteína de adhesión vírica, hemaglutinina, determina el tropismo tisular[b]
2	σ2 (cápside interna)	Facilita la síntesis del ARN vírico
3	σNS	Facilita la síntesis del ARN vírico
4	σ3 (cápside externa)	Componente principal de la cápside externa con μ1C

[a] En el virión no se encuentran proteínas.

[b] Diana de los anticuerpos neutralizantes.

Modificada de Fields, B.N., Knipe, D.M., Howley, P.M., 1996. *Virology,* third ed. Lippincott-Raven, New York, NY.

Replicación

La replicación de los reovirus y los rotavirus se inicia como consecuencia de la ingesta de los virus (fig. 51.5). La cápside externa del virión protege a la nucleocápside interna y al *core* del entorno, especialmente del entorno ácido del tubo digestivo. Luego el virión completo será parcialmente digerido en el tubo digestivo y activado debido a su escisión por una proteasa, la pérdida de las proteínas externas de la cápside (σ3/VP7) y la escisión de la proteína σ1/VP4 para producir la PSVI. La proteína σ1/VP4 de los vértices de la PSVI se une a las glucoproteínas que contienen ácido siálico de las células epiteliales y otros tipos celulares, entre las que se encuentran el receptor β-adrenérgico para los reovirus e integrinas para los rotavirus. La VP4 del rotavirus escindida también facilita la penetración directa del virión en la célula a través de la membrana plasmática. La endocitosis mediada por receptor permite captar viriones completos de reovirus y rotavirus.

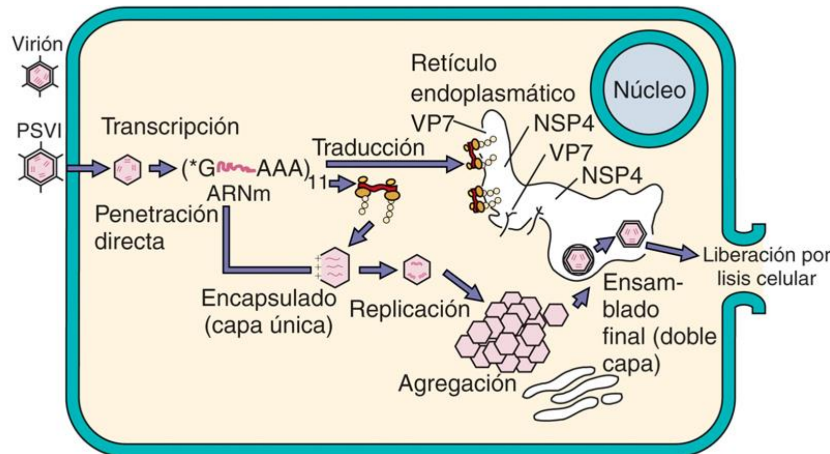


FIG. 51.5 Replicación de rotavirus. Los viriones de rotavirus son activados por una proteasa (p. ej., en el tubo digestivo) para formar una partícula subvírica intermedia/infecciosa *(PSVI)*. El virión o la PSVI se une y penetra en la célula, y pierde su cápside externa. La cápside interna contiene las enzimas para la transcripción del ácido ribonucleico mensajero *(ARNm)* utilizando la cadena (±) como molde. Algunos segmentos de ARNm se transcriben pronto; otros se transcriben más tarde. Las enzimas de los núcleos del virión unen una cabeza de guanosina metilada en el extremo 5′ *(*G)* y una cola de poliadenilato 3′ (poli-A ***[AAA]***) al ARNm. El ARN (+) es un ARNm y también se incluye en las cápsides internas como molde para copiar el genoma segmentado ± . VP7 y NSP4 se sintetizan como glucoproteínas y se expresan en el retículo endoplasmático. Las cápsides se agregan y «anclan» sobre la proteína NSP4 del retículo endoplasmático, y adquieren VP7 y su cápside externa y una envoltura. El virus pierde la envoltura y abandona la célula por lisis celular.

La PSVI desprende su *core* en el citoplasma y las enzimas contenidas en este inician la producción del ARNm. El **ARNbc permanece siempre en el interior del *core*.** La transcripción del genoma se produce en dos fases, inicial y tardía. De manera semejante a los virus de ARN de cadena negativa, cada una de las cadenas de sentido negativo (−) de ARN se emplea como molde por las enzimas del núcleo del virión para sintetizar ARNm individuales. Las enzimas codificadas por el virus presentes en el interior del *core* añaden una cabeza de 5′-metilguanosina y una cola de 3′-poliadenilato. La cabeza de 5′-metilguanosina fue descubierta por primera vez en el ARN de los reovirus y posteriormente se observó en el ARNm celular. A continuación, el ARNm abandona el *core* y se traduce. Posteriormente, las proteínas del virión y los segmentos de sentido positivo (+) de ARN se unen en estructuras similares al *core* en el interior de grandes inclusiones citoplasmáticas llamadas viroplasmas. Los segmentos de ARN (+) se copian para producir ARN (−) en los nuevos centros víricos y replican el genoma bicatenario. Los nuevos centros víricos generan moléculas adicionales de ARN (+) o bien se ensamblan dentro de los viriones.

El proceso de ensamblaje de los reovirus y los rotavirus es distinto. En el ensamblaje de los reovirus, las proteínas externas de la cápside se asocian al *core* y el virión abandona la célula por lisis celular. El ensamblaje de los rotavirus se parece al de los virus con envoltura, en el sentido de que los centros víricos se asocian a la proteína vírica NSP4 en el exterior del retículo endoplasmático (RE) y adquieren su proteína de la cápside externa VP7 después de penetrar por gemación al interior del RE. La membrana se pierde en el RE y el virus abandona la célula durante la lisis celular. La síntesis macromolecular celular es inhibida durante las primeras 8 horas de la infección.

Rotavirus

Los rotavirus son agentes etiológicos habituales de la diarrea infantil en todo el mundo. Conforman un extenso grupo de virus causantes de gastroenteritis que afectan a muchos mamíferos y aves distintos.

Los viriones de los rotavirus son estables en condiciones ambientales adversas, como en los tratamientos con detergentes, pH extremos de 3,5 a 10, e incluso procesos de congelación y descongelación. Su infectividad se refuerza en el intestino por la acción de enzimas proteolíticas como la tripsina.

Los rotavirus humanos y animales se clasifican en serotipos, grupos y subgrupos. Los serotipos se distinguen fundamentalmente por las proteínas de la cápside externa VP7 (glucoproteína, G) y VP4 (proteína sensible a proteasa, P). Los grupos se determinan principalmente en función de la antigenicidad de VP6 y la movilidad electroforética de los segmentos del genoma. Se han identificado siete grupos (A a G) de rotavirus humanos y animales dependiendo de la proteína de la cápside interna VP6. La enfermedad del ser humano está provocada por los rotavirus pertenecientes al grupo A, y ocasionalmente de los grupos B y C.

Patogenia e inmunidad

Los rotavirus son capaces de sobrevivir en el entorno ácido de un estómago tamponado o en un estómago después de una comida, y son transformados en PSVI por la acción de proteasas (cuadro 51.2). Los agregados de virus tienen mayor capacidad infectante. La replicación vírica se produce tras la adsorción de las PSVI en las células epiteliales cilíndricas que recubren las vellosidades del intestino delgado. Aproximadamente 8 horas después del inicio de la infección se observan inclusiones citoplasmáticas que contienen proteínas recién sintetizadas y ARN. Durante la enfermedad se pueden eliminar hasta 10^{10} partículas víricas por gramo de heces. Los estudios del intestino delgado, ya sea en animales infectados experimentalmente o en muestras de biopsia de lactantes, revelan atrofia y aplanamiento de las microvellosidades e infiltración de células mononucleares en la lámina propia.

Cuadro 51.2 Mecanismos patogénicos del rotavirus

El virus se transmite principalmente por **vía fecal-oral.**
La acción citolítica y tóxica sobre el epitelio intestinal provoca pérdida de electrólitos e impide la reabsorción de agua.
La **enfermedad puede ser grave** en lactantes de menos de 24 meses, pero puede ser asintomática en adultos.
Durante la fase de diarrea se liberan grandes cantidades de virus.

Al igual que el cólera, la infección por rotavirus impide la absorción de agua, lo que provoca una secreción neta de agua y la pérdida de iones y, en conjunto, da lugar a diarrea líquida. La **proteína NSP4** de los rotavirus puede actuar de **manera semejante a una toxina** para estimular la entrada del ion calcio en los eritrocitos (lo que altera el citoesqueleto y las uniones estrechas, y da lugar a pérdidas), y también la liberación de citocinas y activadores neuronales que alteran la absorción de agua. La pérdida de líquidos y electrólitos puede originar una deshidratación grave e incluso la muerte cuando el tratamiento administrado no contemple el aporte de electrólitos. Es interesante que la diarrea también fomente la transmisión del virus.

La inmunidad frente a la infección depende de los anticuerpos, principalmente de la inmunoglobulina (Ig) A, en la luz del intestino. Los anticuerpos contra VP7 y VP4 neutralizan el virus. Los anticuerpos adquiridos de manera activa o pasiva (como los anticuerpos del calostro y de la leche materna) pueden reducir la gravedad de la enfermedad, aunque no son capaces de impedir sistemáticamente la reinfección. En ausencia de anticuerpos, la inoculación incluso de pequeñas cantidades de virus provoca infección y diarrea. La infección en los lactantes y niños pequeños generalmente es sintomática, mientras que en los adultos suele ser asintomática.

Epidemiología

Los rotavirus son ubicuos en todo el mundo, y cerca del 95% de los niños están infectados cuando tienen de 3 a 5 años (cuadro 51.3). Los rotavirus se transmiten de una persona a otra por **vía fecal-oral.** La diseminación máxima del virus tiene lugar entre 2 y 5 días después del inicio de la diarrea, aunque es posible que no vaya acompañada de la aparición de sintomatología. El virus sobrevive bien en fómites (como los muebles y los juguetes) y en las manos, pues resiste la desecación. Se producen brotes epidémicos en centros de educación preescolar y guarderías y en niños hospitalizados.

Cuadro 51.3 Epidemiología de los rotavirus

Factores de la enfermedad/víricos

La cápside del virus es resistente a las condiciones ambientales y gastrointestinales.
En la materia fecal se eliminan grandes cantidades de virus.
La infección asintomática puede cursar con liberación del virus.

Transmisión

El virus se transmite con las heces, especialmente en guarderías.
Es posible la transmisión respiratoria.

¿Quién corre riesgos?

Rotavirus tipo A

Lactantes de menos de 24 meses: riesgo de gastroenteritis infantil con posible deshidratación.
Niños mayores y adultos: riesgo de diarrea leve.
Individuos desnutridos en países subdesarrollados: riesgo de diarrea, deshidratación y muerte.

Rotavirus tipo B (rotavirus asociados a diarrea en adultos)

Lactantes, niños mayores y adultos en China: riesgo de gastroenteritis grave.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
La enfermedad es más frecuente en otoño, invierno y primavera.

Métodos de control

Las formas de control consisten en el lavado de manos y el aislamiento de los casos conocidos.
Las vacunas vivas utilizan rotavirus humanos atenuados o bovinos recombinantes.

Los rotavirus son **una de las causas más habituales de diarrea grave en niños pequeños** a nivel mundial. Antes de disponer de vacunas, 4 de cada 5 niños sufrían un cuadro diarreico por rotavirus y 1 de cada 7 precisaba atención médica, y se producían de 20 a 50 muertes al año en Estados Unidos y hasta 500.000 en todo el mundo. En Norteamérica se dan brotes anuales durante el otoño, el invierno y la primavera. El cuadro más grave aparece en niños con desnutrición grave. En los países en vías de desarrollo, la diarrea por rotavirus es una enfermedad grave y muy contagiosa, con riesgo de muerte para los lactantes, y se registra durante todo el año. En China se han producido varios brotes relacionados con los rotavirus del tipo B que afectaron a millones de personas debido a la contaminación de los suministros de agua.

Enfermedades clínicas

Los rotavirus causan principalmente gastroenteritis (caso clínico 51.1; cuadro 51.4). El período de incubación de la diarrea asociada a los rotavirus se estima en 48 horas. Los síntomas clínicos principales en los pacientes hospitalizados son **vómitos, diarrea, fiebre** y **deshidratación.** En esta forma de diarrea no aparecen leucocitos ni sangre en heces. La gastroenteritis por rotavirus es una enfermedad de resolución espontánea, y su recuperación generalmente es completa y sin secuelas. Sin embargo, la infección puede llegar a ser mortal en lactantes que presentan desnutrición y deshidratación antes de contraer la infección.

Caso clínico 51.1 Infección por rotavirus en adultos

Mikami y cols. (*J Med Virol* 73:460-464, 2004) describieron un brote de gastroenteritis aguda que se produjo durante un período de 5 días en 45 de 107 niños (de 11-12 años) tras un viaje escolar de 3 días de duración. La persona origen del brote estaba enferma al principio del viaje. Un caso de gastroenteritis aguda por rotavirus se define como tres o más episodios de diarrea y/o dos o más episodios de vómitos diarios. Otros síntomas fueron fiebre, náuseas, fatiga, dolor abdominal y cefaleas. El rotavirus responsable del brote se identificó en las heces de varios pacientes como un rotavirus del grupo A con serotipo G2 comparando el patrón de migración del ácido ribonucleico genómico mediante electroforesis, con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, y mediante análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas del virus obtenido en las muestras de heces. Aunque el rotavirus es la causa más frecuente de diarreas en lactantes, este virus, sobre todo su cepa G2, produce también gastroenteritis en adultos. Este artículo ilustraba los distintos métodos de laboratorio disponibles para detectar el virus, que resulta difícil de cultivar en tejido.

Cuadro 51.4 Resumen clínico

Rotavirus: un lactante de 1 año presenta diarrea líquida, vómitos y fiebre durante 4 días. Los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas de muestras fecales confirman la infección por rotavirus. El niño presenta deshidratación grave.

Diagnóstico de laboratorio

Los síntomas clínicos en pacientes con infecciones por rotavirus se parecen a los de otras diarreas víricas (p. ej., virus de Norwalk). La mayoría de los afectados tienen grandes cantidades de virus en las heces, lo que convierte a la detección directa del antígeno vírico en el método de elección para el diagnóstico. El enzimoinmunoanálisis y la aglutinación de látex son métodos rápidos, fáciles y relativamente económicos para detectar la presencia de rotavirus en las heces. En las muestras también se puede detectar de forma directa la presencia de partículas víricas mediante microscopia electrónica. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) resulta útil para detectar y diferenciar los genotipos de los rotavirus.

El cultivo celular de los rotavirus requiere el pretratamiento de los virus con tripsina para generar las PSVI y que pueda tener lugar la infección, pero no se utiliza con fines diagnósticos.

Tratamiento, prevención y control

Los rotavirus se adquieren a edades muy tempranas. Su naturaleza ubicua hace difícil limitar la diseminación y la infección por estos virus. Los pacientes hospitalizados con un cuadro clínico se deben aislar con el fin de limitar la diseminación de la infección a otros pacientes vulnerables.

No existe ninguna terapia antiviral específica para la infección por rotavirus. La morbimortalidad asociada a la diarrea por rotavirus es consecuencia de la deshidratación y el desequilibrio electrolítico. Al igual que en el tratamiento del cólera, la rehidratación es necesaria para sustituir líquidos de manera que se pueda corregir el volumen sanguíneo y los desequilibrios electrolítico y acidobásico.

El desarrollo de una vacuna segura contra los rotavirus constituyó un objetivo prioritario con el fin de conferir protección a los niños, especialmente los de países en vías de desarrollo, contra una enfermedad potencialmente mortal. Los rotavirus animales, como el rotavirus del mono rhesus y el virus de la diarrea del ganado de Nebraska, comparten determinantes antigénicos con los rotavirus humanos y no producen enfermedad en las personas. Una vacuna recombinante de humano y mono rhesus se retiró del mercado en 1999 por la incidencia de invaginación intestinal (introducción de un segmento intestinal en la luz de otro segmento, debido a reacciones inflamatorias) en un pequeño número de lactantes, aunque más recientemente se ha visto que la incidencia de esta complicación es similar a la de los niños no vacunados. Se han desarrollado dos nuevas vacunas contra rotavirus, híbrida y viva, más seguras y que han sido aprobadas por la Food and Drug Administration para su uso en Estados Unidos y en otras partes del mundo. Una de ellas está constituida por cinco rotavirus bovinos recombinantes que contienen VP4 o VP7 de cinco rotavirus humanos distintos y la otra es un rotavirus humano atenuado de cadena única. **Las vacunas se administran por vía oral tan pronto como sea posible,** a las edades de 2, 4 y 6 meses. La administración oral de estas vacunas favorece la producción de IgA secretora y buenas respuestas de memoria.

Orthoreovirus (reovirus de los mamíferos)

Los orthoreovirus son ubicuos. Los viriones son muy estables y se han detectado en las aguas residuales y en las de los ríos. Los reovirus de los mamíferos presentan tres serotipos que se denominan **reovirus tipo 1, 2 y 3;** estos serotipos se basan en las pruebas de neutralización e inhibición de la hemaglutinación.

Patogenia e inmunidad

Los orthoreovirus no provocan enfermedades significativas en el ser humano. Sin embargo, el estudio de las enfermedades asociadas a los reovirus en los ratones ha permitido profundizar en la comprensión de la patogenia de las infecciones víricas en el ser humano. Dependiendo de la cepa de reovirus, el virus puede ser neurótropo o viscerótropo en el ratón. Las funciones y las propiedades de virulencia de las proteínas del reovirus se identifican por comparación con las actividades de virus híbridos entre cepas (reorganizados) que solamente diferían en un único segmento del genoma (que codifica una proteína). Con este planteamiento, cualquier actividad nueva se puede atribuir a un segmento genómico de la otra cepa vírica.

Los ratones, y presuntamente el ser humano, elaboran respuestas inmunitarias protectoras humorales y celulares contra las proteínas de la cápside externa. A pesar de que los orthoreovirus normalmente son líticos, también pueden originar infecciones persistentes en cultivos celulares.

Epidemiología

La ruta de contagio principal del virus es la fecal-oral, y posiblemente a través de aerosoles. Como se ha mencionado anteriormente, la distribución de los orthoreovirus es universal. La mayoría de los sujetos se infecta durante la infancia.

Enfermedades clínicas

Los orthoreovirus infectan a individuos de todas las edades, pero ha sido difícil relacionar estos agentes con enfermedades específicas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o de carácter tan leve que pasan inadvertidas. Estos virus se han relacionado con afecciones leves de las vías aéreas superiores semejantes a un resfriado (fiebre moderada, rinorrea, faringitis), afectación del tubo digestivo y atresia biliar.

Diagnóstico de laboratorio

La infección por orthoreovirus en humanos se puede detectar mediante análisis del antígeno vírico o el ARN en muestras clínicas, el aislamiento del virus en muestras de faringe, nasofaríngeas y de heces, o con análisis serológicos de anticuerpos específicos del virus.

Tratamiento, prevención y control

La enfermedad asociada a los orthoreovirus es leve y de resolución espontánea. Por este motivo no ha sido necesario ningún tratamiento y no se han desarrollado medidas de prevención y control.

Coltivirus y orbivirus

Los coltivirus y los orbivirus infectan a vertebrados y a invertebrados. Los coltivirus provocan la fiebre de las garrapatas de Colorado y enfermedades semejantes en el ser humano. Los orbivirus originan principalmente trastornos en los animales, como la enfermedad de la lengua azul de las ovejas, la peste equina africana y la enfermedad hemorrágica epizoótica del ciervo.

La **fiebre de las garrapatas de Colorado** es una entidad aguda caracterizada por fiebre, cefalea y mialgias graves, descrita por primera vez en el siglo XIX. Actualmente se considera que es una de las enfermedades víricas transmitidas por garrapatas más habituales de Estados Unidos. A pesar de que cada año se producen cientos de infecciones, se desconoce cuál es su incidencia exacta debido a que la fiebre de las garrapatas de Colorado no es una enfermedad de declaración obligatoria.

La estructura y la fisiología de los coltivirus y los orbivirus son similares a las de los otros reovirus, con las siguientes excepciones principales:

1. La cápside externa de los orbivirus no tiene una estructura capsomérica identificable, a pesar de poseer una cápside interna icosaédrica.
2. El virus provoca viremia, infecta a los precursores de los eritrocitos y permanece en los eritrocitos maduros protegido de la respuesta inmunitaria.
3. El ciclo vital del orbivirus incluye tanto a los vertebrados como a los invertebrados (insectos).

Los virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado tienen 12 segmentos de genoma de ARNbc y los orbivirus, 10 segmentos.

Patogenia

El virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado afecta a las células precursoras de los eritrocitos sin provocar ningún daño importante. El virus permanece en el interior de estas células incluso después de que maduren para formar eritrocitos; este factor protege al virus de su propia eliminación. La viremia resultante puede persistir durante semanas o meses, incluso tras desaparecer la sintomatología. Estos dos factores facilitan la transmisión del virus al vector garrapata.

La infección del endotelio vascular, la musculatura lisa vascular y los pericitos puede ocasionar una enfermedad hemorrágica grave como consecuencia del debilitamiento de la estructura capilar. La debilidad provoca la pérdida de sangre y hemorragia, y potencialmente hipotensión y *shock*. La infección neuronal puede producir meningitis y encefalitis.

Epidemiología

La fiebre de las garrapatas de Colorado es propia de las regiones del oeste y noroeste de Estados Unidos y el oeste de Canadá, las cuales corresponden al área de distribución de la garrapata de la madera *Dermacentor andersoni* (a altitudes de 1.200 a 3.000 m) (fig. 51.6). Las garrapatas adquieren el virus cuando se alimentan de un huésped virémico y después lo transmiten a través de su saliva al alimentarse de otro huésped. Los huéspedes naturales de este virus son los mamíferos, como las ardillas, las ardillas voladoras, los conejos y los ciervos. Durante la primavera, el verano y el otoño se producen casos de enfermedad en el ser humano, ya que son las estaciones en las que este invade con mayor frecuencia el hábitat de la garrapata.

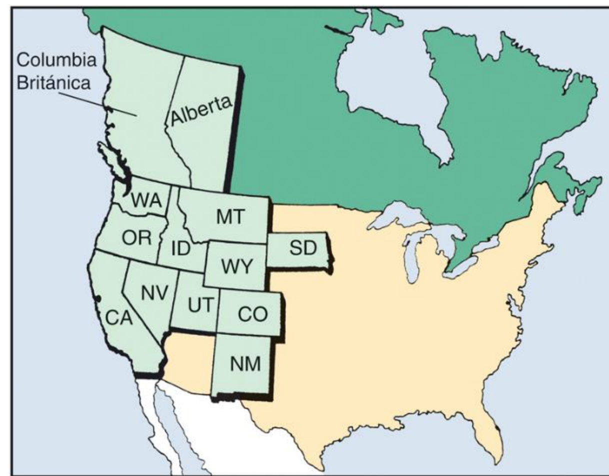


FIG. 51.6 Distribución geográfica de la fiebre de las garrapatas de Colorado.

Enfermedades clínicas

El virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado suele provocar infección moderada o subclínica. Los síntomas de la enfermedad aguda se parecen a los del dengue. Tras un período de incubación comprendido entre 3 y 6 días, la infección sintomática debuta con la aparición brusca de fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia, mialgias, atrofia y letargo (fig. 51.7). Entre las características de la infección destaca una fiebre bifásica y conjuntivitis, y posiblemente linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y un exantema maculopapuloso o petequial. Una característica destacada de la enfermedad es la leucopenia, tanto de neutrófilos como de linfocitos. En algunos casos, los niños presentan una enfermedad hemorrágica más grave. La fiebre de las garrapatas de Colorado se debe distinguir de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, una infección provocada por rickettsias y transmitida por garrapatas caracterizada por un exantema, puesto que esta última requiere tratamiento antibiótico.

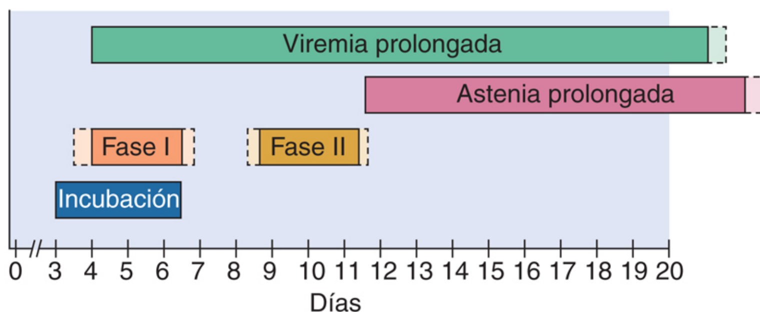


FIG. 51.7 Evolución cronológica de la fiebre de las garrapatas de Colorado.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la fiebre de las garrapatas de Colorado se puede establecer mediante detección directa de los antígenos víricos, del genoma, inoculación del virus o análisis serológicos. El antígeno vírico puede detectarse en las superficies de los eritrocitos en un frotis de sangre mediante inmunofluorescencia, y el genoma vírico puede detectarse mediante RT-PCR. Los departamentos de salud pública estatales o los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades proporcionan las pruebas de laboratorio. Se pueden realizar estudios serológicos con fines epidemiológicos.

Tratamiento, prevención y control

No existe tratamiento específico para la fiebre de las garrapatas de Colorado. Generalmente, la enfermedad es de resolución espontánea, lo que indica que basta con un tratamiento complementario. La viremia se mantiene durante un período prolongado, lo que implica que los pacientes infectados no pueden donar sangre poco después de recuperarse. La prevención consiste en: 1) evitar las zonas infestadas de garrapatas; 2) utilizar ropa protectora y repelentes de garrapatas, y 3) eliminar las garrapatas antes de que se produzca la picadura. A diferencia de la enfermedad asociada a las rickettsias transmitidas por la garrapata, en la que la transmisión de la bacteria etiológica requiere un período prolongado de alimentación del insecto, los coltivirus presentes en la saliva de la garrapata pueden entrar en la circulación sanguínea muy rápidamente y es suficiente para iniciar la enfermedad.

Bibliografía

Bellamy AR, Both GW. Molecular biology of rotaviruses. *Adv Virol*. 1990;38.(1-44).
Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Eng J Med*. 1991;325:252–264.
Burke RM, et al. Three rotavirus outbreaks in the postvaccine era–California, 2017. *MMWR*. 2018;67(16).
Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fenner and White's Medical Virology*. Fifth ed. New York: Academic; 2016.
Christensen ML. Human viral gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev*. 1989;2:51–89.
Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. St Louis: Mosby; 2004.
Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. Eleventh ed. St Louis: Mosby; 2004.
Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*. 2009;136:1939–1951.
Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
Nibert ML, Furlong DB, Fields BN. Mechanisms of viral pathogenesis: distinct forms of reovirus and their roles during replication in cells and host. *J Clin Invest*. 1991;88:727–734.
Ramig RF. Rotaviruses. Curr Top Microbiol Immunol., vol. 185. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
Ramig RF. Systemic rotavirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:591–612.
Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.
Roy P. *Reoviruses: Entry, Assembly and Morphogenesis. Curr Top Microbiol Immunol, vol. 309*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2006.
Sharpe AH, Fields BN. Pathogenesis of viral infections: basic concepts derived from the reovirus model. *N Eng J Med*. 1985;312:486–497.
Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.
Tyler KL, Oldstone MBA. Reoviruses. Curr Top Microbiol Immunol, vol. 233. Berlin: Springer-Verlag; 1998.

Páginas web

Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus. www.cdc.gov/rotavirus/.
Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus Vaccines. https://www.cdc.gov/rotavirus/vaccination.html.
2017 Centers for Disease Control and Prevention Three rotavirus outbreaks in the postvaccine era—California, 2017. *MMWR*. 2018;67(16).
Nguyen DD, Henin SS, King BR. 2018. Rotavirus. http://emedicine. medscape.com/article/803885-overview.
Stevenson A, Chandranesan J. Reoviruses. 2017. http://emedicine.medscape.com/article/227348-overview. [fecha de última consulta: 8 de agosto de 2018].

Estudio de un caso y preguntas

Un lactante paquistaní de 10 meses presenta un cuadro de diarrea acuosa, vómitos y fiebre de 4 días de duración. El lactante sufre una deshidratación grave y fallece.

1. ¿Cómo puede confirmarse el diagnóstico de infección por rotavirus?
2. ¿Cómo produce diarrea este microorganismo?
3. ¿Cuál es el tratamiento?
4. ¿Cómo puede prevenirse esta enfermedad?
5. ¿Por qué era el riesgo de mortalidad tan elevado en este lactante?
6. ¿Por qué es tan importante inmunizar con la vacuna del rotavirus en edades tan tempranas de la vida y con una vacuna oral viva atenuada?

52: Togavirus y flavivirus

Una niña indonesia de 5 años falleció por un *shock* hemorrágico. La presencia en su sangre del serotipo 3 del virus del dengue fue confirmada mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

1. ¿Cómo fue infectada la niña por el virus del dengue?
2. ¿Qué enfermedades produce el virus del dengue?
3. ¿Qué tipo de respuestas inmunitarias son protectoras o potencialmente dañinas?
4. ¿Dónde es prevalente el dengue? ¿Por qué?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Togavirus

Palabras clave

Arbovirus: mosquito, encefalitis.
Rubéola: sarampión alemán, enfermedad congénita, exantema, vacuna.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño pequeño, la envoltura cubre la nucleocápside icosaédrica, genoma ARN (+).
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- Producen ARNm y proteínas tempranas y tardías.
- El virus se extiende en sangre hasta los tejidos diana, como las neuronas y el cerebro.
- Los anticuerpos pueden impedir la enfermedad.
- Pródromo seudogripal debido a la respuesta de interferón y citocinas.
- Arbovirus: virus de las encefalitis equinas (EEOc, EEO, EEV).
- Rubéola: exantema infantil benigno, tumefacción glandular. Las complicaciones en los adultos: incluyen artritis y encefalitis. Infección congénita: teratógena, cataratas, sordera, microcefalia, etc.

Epidemiología

- Arbovirus: zoonosis, reservorio en aves, los vectores son los mosquitos *Aedes* y *Culex*.
- Rubéola: contagio mediante aerosoles, únicamente infecta al ser humano, los individuos no vacunados presentan riesgo, los fetos presentan un riesgo elevado.

Diagnóstico

- RT-PCR, ELISA.

Tratamiento, prevención y control

- Arbovirus: control de mosquitos.
- Vacuna antirrubeólica viva atenuada a la edad de 1 año en combinación (SPR); dosis de recuerdo a los 4-6 años.

Flavivirus

Palabras clave

Arbovirus: mosquito, encefalitis, enfermedades hemorrágicas.
Virus de la hepatitis C: véase cap. 55.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño pequeño, la envoltura cubre la nucleocápside icosaédrica, genoma ARN (+).
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- Los anticuerpos neutralizantes pueden impedir la enfermedad.
- Los anticuerpos no neutralizantes favorecen la infección por el virus del dengue.
- Se producen anticuerpos con reactividad cruzada contra diferentes flavivirus.
- El virus se propaga por la sangre hasta los tejidos diana: para los virus de la encefalitis, las neuronas y el cerebro; para los virus hemorrágicos, los vasos sanguíneos, el hígado y distintos órganos.
- Pródromo seudogripal debido a la respuesta de interferón y citocinas.

- Arbovirus.
- Virus de las encefalitis: virus de la encefalitis japonesa, de San Luis, del Nilo Occidental.
- Enfermedad hemorrágica:
  Fiebre amarilla: ictericia, vómito negro.
  Dengue: fiebre hemorrágica, fiebre rompehuesos, síndrome de *shock* del dengue.

Epidemiología

- Endémica en el hábitat del mosquito.
- Arbovirus: zoonosis, reservorio en aves, los vectores son los mosquitos *Aedes* o *Culex*.

Diagnóstico

- RT-PCR, ELISA.

Tratamiento, prevención y control

- Arbovirus: control de mosquitos.
- Virus de la fiebre amarilla: vacuna viva atenuada.

EEO, encefalitis equina oriental; *EEOc*, encefalitis equina occidental; *EEV*, encefalitis equina venezolana; *ELISA*, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; *SPR*, sarampión, parotiditis y rubéola.

Los miembros de las familias Togaviridae y Flaviviridae son virus con ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo dotados de envoltura (cuadro 52.1). Los *Alphavirus* y los *Flavivirus* difieren en tamaño, morfología, secuencia genética y replicación, pero se describen conjuntamente debido a las similitudes que presentan, tanto en lo referido a las enfermedades que provocan como en sus aspectos epidemiológicos. La mayoría se transmite a través de artrópodos y, por tanto, son **arbovirus (virus transmitidos por artrópodos).**

Cuadro 52.1 Características propias de los togavirus y los flavivirus

Los virus tienen un ARN monocatenario con envoltura y de sentido positivo.
La replicación de los togavirus incluye la síntesis de proteínas precoces (no estructurales) y tardías (estructurales).
Los togavirus se replican en el citoplasma y salen por gemación de las membranas plasmáticas.
Los flavivirus se replican en el citoplasma y salen por gemación de las membranas intracelulares.

Los Togaviridae (togavirus) que causan enfermedades en los seres humanos pertenecen a los géneros *Alphavirus* y *Rubivirus* (tabla 52.1). El virus de la **rubéola** es el único representante del grupo de los *rubivirus;* sin embargo, puesto que tanto el cuadro clínico que provoca **(rubéola o sarampión alemán)** como su forma de diseminación son distintas de las de los otros alfavirus, se tratará por separado. Los Flaviviridae incluyen los flavivirus, los pestivirus y los hepacivirus (virus de las hepatitis C y G). Las hepatitis C y G se comentan en el capítulo 55.

Tabla 52.1

Togavirus y flavivirus

Grupo de virus	Patógenos humanos
TOGAVIRUS	
Alfavirus	Arbovirus
Rubivirus	Virus de la rubéola
Arterivirus	Ninguno
FLAVIVIRUS	Arbovirus
Hepacivirus	Virus de la hepatitis C
Pestivirus	Ninguno

Chikungunya	*Aedes*	Ser humano, monos	África, Asia	Fiebre, artralgia, artritis
FLAVIVIRUS				
Dengue[a]	*Aedes*	Ser humano, monos	Todo el mundo, especialmente los trópicos	Sistémica leve; fiebre rompehuesos, fiebre hemorrágica del dengue y síndrome de *shock* del dengue
Fiebre amarilla[a]	*Aedes*	Ser humano, monos	África, Sudamérica	Hepatitis, fiebre hemorrágica
Zika	*Aedes*	Ser humano, monos, roedores	En todo el mundo, especialmente los trópicos	Sistémica, exantema, artralgias, enfermedad congénita

Alfavirus y flavivirus

Los alfavirus y los flavivirus se clasifican como arbovirus pues se transmiten a través de vectores artrópodos. No obstante, estos virus tienen un **amplio abanico de huéspedes,** como organismos vertebrados (p. ej., mamíferos, aves, anfibios, reptiles) e invertebrados (p. ej., mosquitos, garrapatas). Las enfermedades transmitidas por los animales o que tienen un reservorio animal se denominan **zoonosis.** En la tabla 52.2 se citan algunos ejemplos de alfavirus y flavivirus patógenos.

Tabla 52.2

Arbovirus

Virus	Vector	Huésped	Distribución	Enfermedad
ALFAVIRUS				
Sindbis[a]	*Aedes* y otros mosquitos	Aves	África, Australia, India	Subclínica
Bosque Semliki[a]	*Aedes* y otros mosquitos	Aves	África Oriental y Occidental	Subclínica
Encefalitis equina de Venezuela	*Aedes, Culex*	Roedores, caballos	Norteamérica, Sudamérica y Centroamérica	Sistémica leve; encefalitis grave
Encefalitis equina oriental	*Aedes, Culiseta*	Aves	Norteamérica y Sudamérica, Caribe	Sistémica leve; encefalitis
Encefalitis equina occidental	*Culex, Culiseta*	Aves	Norteamérica y Sudamérica	Sistémica leve; encefalitis
Encefalitis japonesa	*Culex*	Cerdos, aves	Asia	Encefalitis
Encefalitis del Nilo Occidental	*Culex*	Aves	África, Europa, Asia Central, Norteamérica	Fiebre, encefalitis, hepatitis
Encefalitis de San Luis	*Culex*	Aves	Norteamérica	Encefalitis
Encefalitis rusa de primavera-verano	Garrapatas *Ixodes* y *Dermacentor*	Aves	Rusia	Encefalitis
Encefalitis de Powassan	Garrapatas *Ixodes*	Pequeños mamíferos	Norteamérica	Encefalitis

[a] Virus prototipo.

Estructura y replicación de los alfavirus

Los alfavirus son similares a los picornavirus por la presencia de una **cápside icosaédrica** y un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo que remeda el ARN mensajero (ARNm). Se distinguen de los picornavirus en su tamaño ligeramente mayor (45 a 75 nm de diámetro) y la presencia de una **envoltura** (del latín ***toga,*** «capa») que los recubre. Además, el genoma de los togavirus codifica **proteínas precoces** y **tardías.**

Los alfavirus tienen dos o tres glucoproteínas que se asocian para formar una única punta. El extremo carboxi (COOH) de las glucoproteínas está anclado en la cápside, lo que obliga a la envoltura a rodearla con fuerza («empaquetar en plástico») y adoptar la forma de la cápside (fig. 52.1). Las proteínas de la cápside de todos los alfavirus tienen una estructura similar, y presentan reacciones antigénicas cruzadas. Los virus pueden agruparse (complejos) y pueden diferenciarse en función de los distintos determinantes antigénicos de las glucoproteínas de la envoltura.

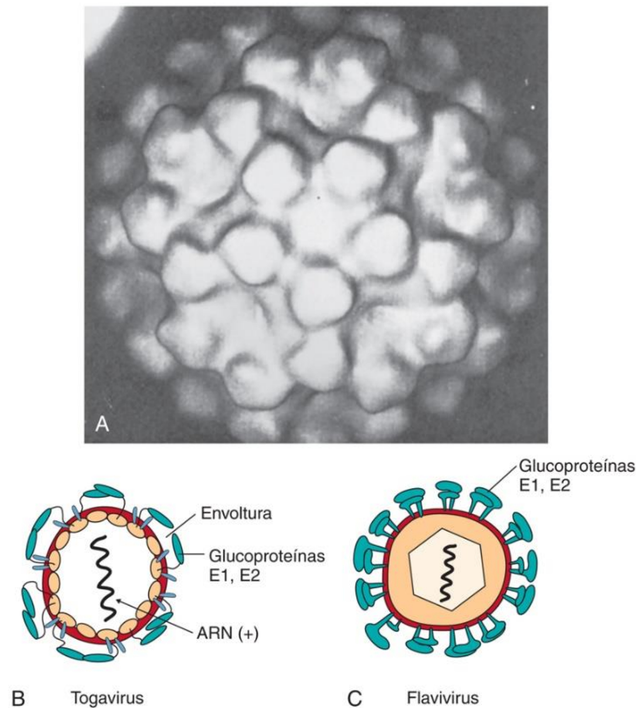


FIG. 52.1 Morfología de los alfavirus. (A) Morfología del virión de alfavirus obtenido mediante microscopia crioelectrónica y procesamiento de imagen de las microfotografías para demostrar que la envoltura se mantiene de forma tensa y se adapta a la forma icosaédrica y la simetría de la cápside. (B) Corte transversal de los α-togavirus. La envoltura se encuentra estrechamente relacionada con la cápside. (C) Corte transversal de los flavivirus. La proteína de la envoltura rodea a la envoltura de la membrana, que incorpora una nucleocápside icosaédrica. *ARN,* ácido ribonucleico. (A, De Fuller, S.D., 1987. The T = 4 envelope of Sindbis virus is organized by interactions with a complementary T = 3 capsid. *Cell* 48:923-934.)

Los alfavirus se unen a receptores específicos expresados en numerosos tipos distintos de células de muchas especies (fig. 52.2). El espectro de huéspedes de estos virus incluye vertebrados (p. ej., el ser humano, los monos, los caballos, las aves, los reptiles, los anfibios) e invertebrados (p. ej., los mosquitos y las garrapatas). Sin embargo, cada virus tiene un tropismo tisular diferente, lo que hasta cierto punto justifica los distintos cuadros clínicos.

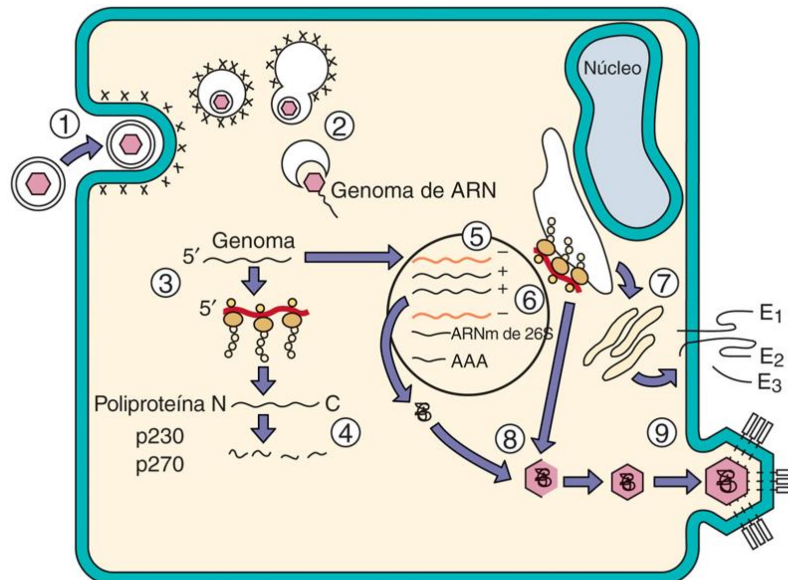


FIG. 52.2 Replicación de un togavirus. *1,* Los togavirus se unen a los receptores celulares y son internalizados en una vacuola revestida. *2,* Al acidificarse el endosoma, la envoltura vírica se fusiona a la membrana endosómica para liberar la nucleocápside en el citoplasma. *3,* Los ribosomas se unen al genoma de ácido ribonucleico *(ARN)* de sentido positivo, y se sintetizan las poliproteínas precoces p230 y p270 (longitud total). *4,* Las poliproteínas se dividen para producir proteínas no estructurales 1 a 4 (NSP1 a NSP4), entre las que se encuentra una polimerasa encargada de transcribir el genoma en un molde de ARN de sentido negativo. *5,* Las enzimas encargadas de la replicación se ensamblan sobre armazones de membrana celular en vesículas y el molde se utiliza para producir ARNm genómico de 42S de la longitud total de sentido positivo, y un ARNm tardío de 26S para las proteínas estructurales. *6,* La proteína de la cápside (C) es la primera en ser traducida y es hidrolizada. Se expone un péptido señalizador, que se asocia con el retículo endoplasmático, *7,* donde las glucoproteínas E son sintetizadas y glucosiladas. Se transfieren al aparato de Golgi y después a la membrana plasmática. *8,* Las proteínas de la cápside se ensamblan con el ARN del genoma de 42S y luego se asocian a las regiones de las membranas citoplasmática y plasmática que contienen las puntas proteínicas E1, E2 y E3. *9,* El virus abandona la célula por gemación a través de la membrana plasmática. *AAA,* poliadenilato; *ARNm,* ácido ribonucleico mensajero.

El virus penetra en la célula por endocitosis mediada por receptores (v. fig. 52.2). A continuación, la envoltura vírica se fusiona a la membrana del endosoma tras la acidificación de la vesícula con el fin de introducir la cápside y el genoma en el citoplasma celular.

Una vez liberados en el citoplasma, los genomas de los alfavirus se unen a los ribosomas para sintetizar ARNm. El genoma de los alfavirus se traduce en una fase precoz y una tardía. Los dos tercios iniciales del ARN de los alfavirus se traducen y dan lugar a una poliproteína que incluye proteasas que posteriormente escinden la poliproteína en cuatro proteínas precoces no estructurales (NSP 1 a 4). Estas proteínas tempranas son componentes de la ARN polimerasa dependiente de ARN. Igual que en todos los virus con ARN positivo, las enzimas para la replicación del genoma se ensamblan en un armazón de membrana en una vesícula. Primero se sintetiza un ARN de 42S de sentido negativo de longitud completa como molde para replicar el genoma, y después se producen nuevas moléculas de ARNm de 42S de sentido positivo. Además, a partir del molde también se transcribe un ARNm de 26S, correspondiente a un tercio del genoma. El ARN 26S codifica las proteínas de la cápside (C) y de la envoltura (E1 a E3). Más adelante, durante el ciclo de replicación, el ARN vírico puede representar hasta el 90% del ARNm de la célula infectada. La abundancia de ARNm tardío hace posible la producción de una gran cantidad de las proteínas estructurales necesarias para el empaquetamiento del virus.

Las proteínas estructurales se forman como consecuencia de la escisión por una proteasa de la poliproteína tardía sintetizada a partir del ARNm de 26S. La proteína C se traduce en primer lugar y se separa de la poliproteína. A continuación, se elabora una secuencia señalizadora que asocia el polipéptido en formación al retículo endoplasmático. Se traducen las glucoproteínas de la envoltura, las cuales son glucosiladas y separadas de la porción restante de la poliproteína para producir las puntas glucoproteicas E1, E2 y E3. La E3 se desprende de la mayoría de las puntas glucoproteicas de los alfavirus. Las glucoproteínas son procesadas por la maquinaria celular normal en el interior del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, y se acetilan y acilan con ácidos grasos de cadena larga. Finalmente, las glucoproteínas de los alfavirus se transfieren de forma eficiente a la membrana plasmática.

Las proteínas C se unen al ARN del genoma poco después de su síntesis para formar una cápside icosaédrica. Una vez que se ha completado este paso, la cápside se une a fragmentos de la membrana que expresan las glucoproteínas víricas. La cápside de los alfavirus posee puntos de unión para el extremo C-terminal de la punta glucoproteica que tensan fuertemente la envoltura alrededor de la cápside, como si se empaquetase en plástico (v. figs. 52.1 y 52.2). Después, los alfavirus se liberan por gemación a través de la membrana plasmática de las células humanas. Son citolíticos para las células humanas, pero no para las células de insecto.

Es interesante recordar que el virus de la encefalitis equina occidental (EEOc) se creó mediante la recombinación de dos alfavirus, el virus de la encefalitis equina oriental (EEO) y el virus Sindbis. El comienzo del genoma de la EEOc es casi idéntico al de la EEO con glucoproteínas y genes de virulencia parecidos, mientras que el final recuerda al genoma de Sindbis.

Estructura y replicación de los flavivirus

Los flavivirus tienen un genoma de ARN de cadena positiva, una cápside icosaédrica y una envoltura, pero son algo más pequeños que un alfavirus (40-65 nm de diámetro). La glucoproteína vírica E se pliega, se empareja con otra glucoproteína E y atraviesa la superficie del virión para formar una capa de proteínas externas (v. fig. 52.1). La mayoría de los flavivirus están interrelacionados antigénicamente y los anticuerpos contra un virus pueden reconocer y neutralizar a otro.

La adhesión y penetración de los flavivirus se produce de la misma forma que se ha descrito para los alfavirus. El anticuerpo puede aumentar la infectividad y favorecer la captación del virus por los macrófagos, los monocitos y otras células que poseen receptores Fc cuando el virus está revestido con un anticuerpo. Las principales diferencias entre los alfavirus y los flavivirus radican en la organización de sus genomas y sus mecanismos de síntesis proteica. Todo el genoma del flavivirus se traduce en una única poliproteína, en un proceso más parecido al de los picornavirus que al de los alfavirus (fig. 52.3). En consecuencia, no existe ninguna diferencia temporal en la traducción de las distintas proteínas víricas. La poliproteína producida por el genoma del virus de la fiebre amarilla contiene 10 proteínas, entre las que cabe citar una proteasa y componentes de la ARN polimerasa dependiente de ARN, junto con proteínas de la cápside y de la envoltura.

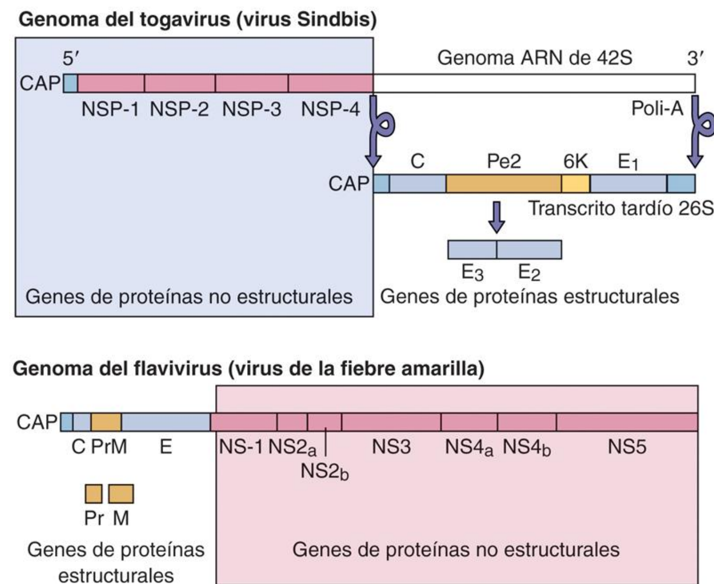


FIG. 52.3 Comparación entre los genomas de los togavirus (alfavirus) y los flavivirus. *Alfavirus:* las actividades enzimáticas se traducen a partir del extremo 5′ del genoma, lo que favorece su traducción rápida y precoz. Las proteínas estructurales se traducen después a partir de un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) más pequeño transcrito de un molde de genoma. *Flavivirus:* los genes de las proteínas estructurales de los flavivirus están en el extremo 5′ del ARNm del genoma, y solamente se produce un tipo de poliproteína que representa todo el genoma. *Poli-A,* poliadenilato.

A diferencia del genoma de los alfavirus, los genes estructurales se hallan en el extremo 5′ del genoma del flavivirus. El resultado es que las porciones de las poliproteínas que contienen las proteínas estructurales (no las catalíticas) se sintetizan en primer lugar y con mayor eficiencia, y la polimerasa (NS5) es la última. Esta disposición permite la producción de un mayor número de proteínas estructurales, si bien reduce la eficacia de la síntesis de las proteínas no estructurales y el inicio de la replicación vírica.

Toda la poliproteína de los flavivirus se asocia con la membrana del retículo endoplasmático y a continuación es escindida en sus componentes. A diferencia de los togavirus, los flavivirus adquieren su envoltura por gemación en el retículo endoplasmático en lugar de en la superficie celular. Después el virus se libera por exocitosis o por mecanismos de lisis celular. Esta vía es menos eficaz y el virus puede quedar retenido dentro de la célula.

Patogenia e inmunidad de los arbovirus

Puesto que los arbovirus se adquieren por picadura de un artrópodo, como un mosquito, la comprensión de las enfermedades hace necesario conocer la evolución de la infección tanto en el huésped vertebrado como en el vector invertebrado. Las infecciones de invertebrados suelen ser persistentes con una continua producción de virus.

La destrucción de una célula infectada es el resultado de una combinación de agresiones inducidas por el virus. El aumento de la permeabilidad de la membrana de la célula diana y los cambios en las concentraciones iónicas pueden alterar las actividades enzimáticas y favorecer la traducción del ARNm vírico antes que la del ARNm celular. La gran cantidad de ARN vírico producido durante la replicación y transcripción del genoma comporta la inhibición del ARNm celular, lo que impide su unión a los ribosomas. El desplazamiento del ARNm celular de la infraestructura de síntesis proteica impide la reconstrucción y el mantenimiento de la célula, y es la causa principal de la muerte de las células infectadas por el virus.

Los mosquitos hembra adquieren los alfavirus y flavivirus al alimentarse de sangre de un **huésped vertebrado virémico.** *El huésped vertebrado debe mantener una viremia suficiente para permitir que el mosquito pueda ingerir el virus.* A continuación, el virus infecta las células epiteliales del intestino medio del mosquito, atraviesa la lámina basal del intestino para alcanzar el torrente circulatorio y desde allí infecta las glándulas salivales. El virus establece una infección persistente y se multiplica en estas células hasta alcanzar títulos muy altos. Posteriormente, las glándulas salivales liberan el virus junto con la saliva. No todas las especies de artrópodos pueden generar virus en la saliva. Por ejemplo, el vector normal del virus de la EEO es el mosquito *Culex tarsalis,* pero ciertas cepas de virus se limitan al intestino medio de este mosquito, no pueden infectar sus glándulas salivales y, por tanto, no se pueden transmitir al ser humano.

Cuando pica al huésped, el mosquito hembra regurgita saliva que contiene virus en la piel y el torrente circulatorio de la víctima. Las principales células diana de los flavivirus son las que derivan de la estirpe de monocitos-macrófagos. A pesar de que estas células se encuentran en todo el organismo y pueden tener distintas características, expresan receptores Fc para los anticuerpos y secretan citocinas tras la invasión. La infección por flavivirus se multiplica de 200 a 1.000 veces por efecto de los anticuerpos antivíricos no neutralizantes que estimulan la unión del virus a los receptores Fc y su introducción en la célula. El virus también infecta las células endoteliales de los capilares.

Estos virus suelen provocar una **enfermedad sistémica leve, encefalitis, afectación artrogénica** o **enfermedad hemorrágica** (cuadro 52.2). La naturaleza final de la enfermedad provocada por los alfavirus y los flavivirus está determinada por: 1) el tropismo celular específico de cada tipo de virus; 2) la concentración del virus infectante, y 3) la respuesta individual a la infección.

Cuadro 52.2 Mecanismos patogénicos de los togavirus y los flavivirus

Los virus son citolíticos, excepto el de la rubéola y el de la hepatitis C.
Los virus provocan una infección sistémica y viremia.
Los virus son buenos inductores de interferón y citocinas, lo que puede contribuir a los síntomas gripales durante los pródromos.
Son arbovirus, excepto el virus de la rubéola y el de la hepatitis C.
Los flavivirus pueden infectar células de la estirpe monocitos-macrófagos.
Los anticuerpos no neutralizantes pueden favorecer la infección por flavivirus a través de receptores Fc en las células.

	Gripal/sistémico[a]	**Encefalitis**	**Hepatitis**	**Hemorragia**	***Shock***
Dengue	+		+	+	+
Fiebre amarilla	+		+	+	+
Zika[b]	+				
Encefalitis de San Luis	+	+			
Encefalitis del Nilo Occidental	+	+			
Chikungunya	+				
Encefalitis equina oriental	+	+			
Encefalitis japonesa	+	+			

[a] Los síntomas sistémicos pueden incluir artralgias.

[b] Puede causar microcefalia en el feto.

La viremia inicial produce síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, cefalea, dolor de espalda y otros síntomas gripales a los 7 días del inicio de la infección. La mayoría de estos síntomas se pueden atribuir a los efectos del interferón y otras citocinas producidos como respuesta a la viremia y la infección de las células del huésped. La mayoría de las infecciones víricas no progresan más allá de la enfermedad sistémica moderada asociada con la viremia. Una viremia puede generar una cantidad suficiente de virus para infectar órganos diana (p. ej., el cerebro, el hígado, la piel y los vasos sanguíneos) dependiendo del tropismo tisular del virus (fig. 52.4). El virus accede al cerebro mediante la infección de las células endoteliales que revisten los pequeños vasos del cerebro o el plexo coroideo. El *shock* y la enfermedad hemorrágica, como el cuadro causado por el virus del dengue, se deben a la citólisis de las células endoteliales vasculares infectadas inducida por el virus y por mecanismo inmunitario, que se ve agravado por la importante producción de citocinas (tormenta de citocinas), inductora del aumento de la permeabilidad vascular.

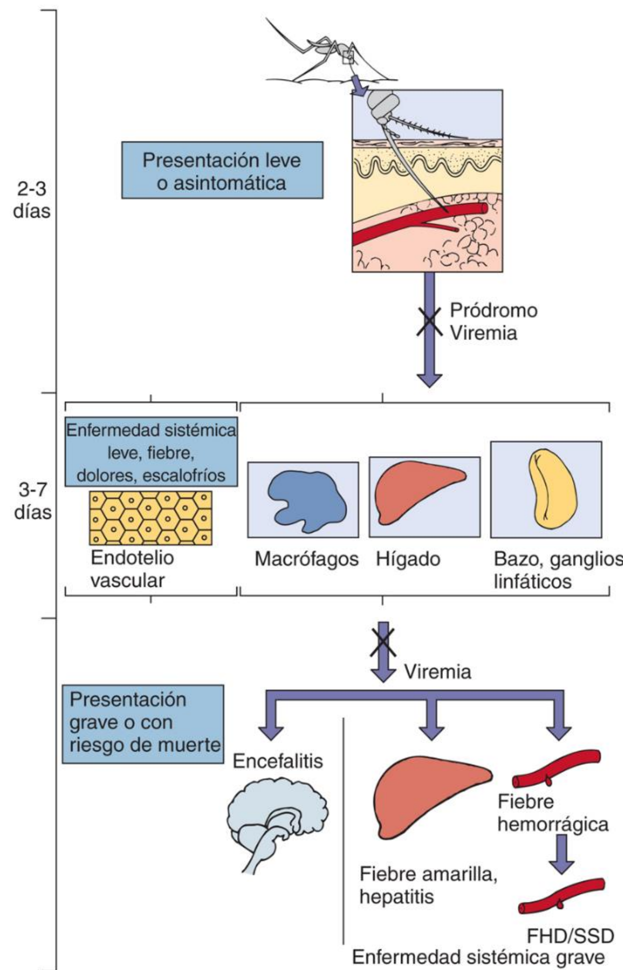


FIG. 52.4 Síndromes patológicos de los alfavirus y los flavivirus. La viremia primaria puede aparecer unida a una enfermedad sistémica leve. La mayoría de las infecciones se limitan a esto. Si se produce una cantidad suficiente de virus durante la viremia secundaria para alcanzar los tejidos diana claves, puede aparecer enfermedad sistémica grave o encefalitis. En caso de existir anticuerpos *(X)*, la viremia es bloqueada. En el caso del virus del dengue, un nuevo contagio con otra cepa puede provocar la fiebre hemorrágica del dengue *(FHD)* grave, que puede originar un síndrome de *shock* del dengue *(SSD)* debido a la pérdida de líquidos de la vasculatura.

Respuesta inmunitaria

La replicación de los alfavirus y los flavivirus produce una copia intermedia de ARN bicatenario, que es un buen inductor del interferón (IFN) α y del IFN-β. El interferón limita la replicación del virus y también es liberado en el torrente circulatorio, lo que estimula las respuestas innatas e inmunitarias. El interferón y otras citocinas son producidos tras la infección de las células dendríticas plasmocitoides y otras células sanguíneas, lo que provoca la rápida aparición de síntomas gripales característicos de la enfermedad sistémica moderada.

La inmunoglobulina (Ig) M circulante se sintetiza a los 6 días del comienzo de la infección, seguida de la producción de IgG. Los anticuerpos contra la proteína de anclaje vírico bloquean la diseminación epidémica del virus y la infección subsiguiente de otros tejidos. La inmunidad contra un flavivirus puede conferir un cierto grado de protección contra la infección por otros flavivirus al reconocer los antígenos comunes de tipo expresados por todos los virus de la familia. La inmunidad celular también desempeña una notable función en el control de la infección primaria.

La inmunidad contra estos virus es un arma de doble filo. Las respuestas del interferón y de las citocinas causan los pródromos y los síntomas sistémicos, como la artritis. La inflamación y la citólisis derivadas de la activación del complemento y la respuesta inmunitaria celular pueden destruir los tejidos y contribuir significativamente a la patogenia de la encefalitis. Las reacciones de hipersensibilidad contra los anticuerpos asociados a las células o iniciadas por la formación de inmunocomplejos con viriones y antígenos víricos pueden activar el complemento y destruir las células vasculares, con los consiguientes síntomas hemorrágicos. Un anticuerpo contra otro flavivirus que no neutralice el virus puede favorecer la entrada de los flavivirus en los macrófagos y otras células que expresan receptores Fc. Las respuestas inmunitarias a una cepa relacionada del virus del dengue que no detengan la infección pueden agravar la inmunopatogenia, y provocar una fiebre hemorrágica del dengue (FHD) o un síndrome de *shock* del dengue (SSD).

Epidemiología

Los alfavirus y la mayoría de los flavivirus son arbovirus típicos (cuadro 52.3). Para ser un arbovirus, el virus ha de ser capaz de: 1) infectar tanto a vertebrados como a invertebrados; 2) iniciar una viremia suficiente en un huésped vertebrado durante un tiempo suficiente como para permitir que el vector invertebrado llegue a ingerir el virus, y 3) iniciar una infección productiva persistente de las glándulas salivales del invertebrado que genere la cantidad de virus necesaria para infectar a otros huéspedes animales. **El ser humano suele ser un huésped «terminal»,** puesto que no puede transmitir de nuevo el virus al vector al no mantener una viremia persistente. *Si el virus no se encuentra en la sangre, el mosquito no puede obtenerlo.* Sin embargo, se puede producir un ciclo de infección completo cuando el vector artrópodo transmite el virus a un huésped vulnerable inmunológicamente virgen **(reservorio)** en el que se multiplica, lo que permite la reinfección de otros artrópodos (fig. 52.5). En la tabla 52.2 se indican los vectores, los huéspedes naturales y la distribución geográfica de los alfavirus y los flavivirus más representativos.

Cuadro 52.3 Epidemiología de la infección por flavivirus y alfavirus

Factores de la enfermedad/víricos

Virus con envoltura que deben permanecer en ambientes húmedos y que se pueden inactivar por desecación, jabón y detergentes.
El virus puede infectar a mamíferos, aves, reptiles e insectos.
Puede provocar infecciones asintomáticas o inespecíficas (fiebre seudogripal o escalofríos), encefalitis, fiebre hemorrágica o artralgias.

Transmisión

Artrópodos específicos característicos de cada virus (zoonosis: arbovirus).

¿Quién corre riesgos?

Los individuos que entran en el nicho ecológico de los artrópodos infectados por arbovirus.

Geografía/estación

Las regiones endémicas de cada arbovirus están determinadas por el hábitat del mosquito u otros vectores.
El mosquito *Aedes,* portador del dengue y la fiebre amarilla, se encuentra en áreas urbanas y en zonas con agua estancada.
El mosquito *Culex,* portador de los virus de la encefalitis de San Luis y la encefalitis del Nilo Occidental, aparece en zonas forestales y urbanas.
La enfermedad es más frecuente en verano.

Métodos de control

Se deben eliminar los mosquitos y los lugares donde se reproducen.
Existen vacunas vivas atenuadas contra el virus de la fiebre amarilla y vacunas vivas inactivadas contra el virus de la encefalitis japonesa.

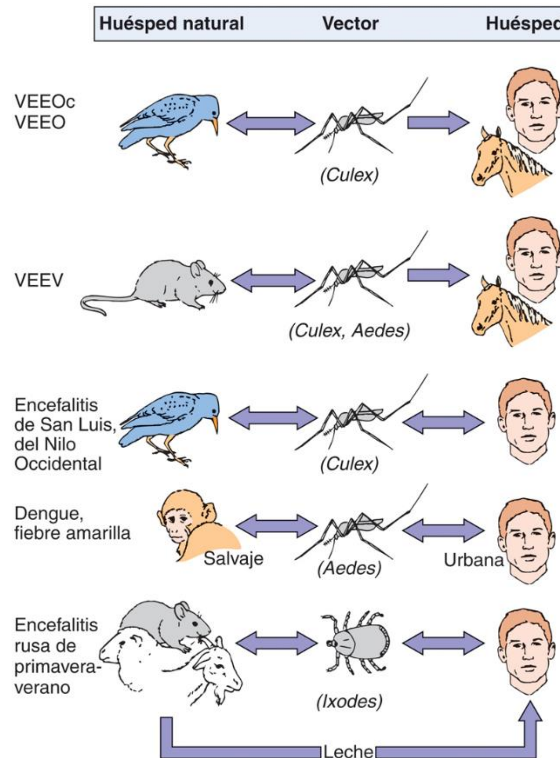


FIG. 52.5 Patrones de transmisión de los alfavirus y los flavivirus. Las aves y los mamíferos de pequeño tamaño actúan como huéspedes, de modo que mantienen y amplifican un arbovirus, el cual se disemina a través de un vector insecto tras alimentarse de su sangre. Las *flechas dobles* indican un ciclo de replicación en el huésped (entre los que se encuentra el ser humano) y el vector. Las infecciones «terminales» sin transmisión retrógrada del virus hacia el vector están indicadas por una *flecha sencilla*. *VEEO*, virus de la encefalitis equina oriental; *VEEOc*, virus de la encefalitis equina occidental; *VEEV*, virus de la encefalitis equina de Venezuela.

Estos virus suelen estar restringidos a un vector artrópodo específico, su huésped vertebrado y su nicho ecológico. El vector más habitual es el mosquito, pero algunos arbovirus también se difunden a través de garrapatas y moscas de la arena. Incluso en una región tropical plagada de mosquitos, la diseminación de estos virus sigue estando restringida a un género específico de mosquitos. No todos los artrópodos pueden actuar como buenos vectores de todos los virus. Por ejemplo, *C. quinquefasciatus* es resistente a la infección por el virus de la EEO (alfavirus) pero es un vector excelente del virus de la encefalitis de San Luis (flavivirus).

Las aves y los pequeños mamíferos son los reservorios habituales de los alfavirus y los flavivirus, aunque tanto los reptiles como los anfibios pueden actuar como huéspedes. Pueden aparecer grandes poblaciones de animales virémicos de estas especies que permiten continuar con el ciclo infeccioso del virus. En 1999 se produjo una epidemia de encefalitis vírica del Nilo Occidental (VNO) en la ciudad de Nueva York que se caracterizó por la muerte inusual de aves cautivas del zoo del Bronx. El análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) identificó el virus como VNO. Este virus es transmitido por el mosquito *C. pipiens,* y los cuervos, arrendajos y otros pájaros salvajes son el reservorio. Los virus se diseminaron por todo Estados Unidos, y en 2006 se describieron casos humanos y presencia de virus en casi todos los estados. Este virus establece una viremia suficiente en el ser humano como para constituir un factor de riesgo de transmisión a través de transfusiones sanguíneas. La demostración de dos casos ha obligado a efectuar un cribado de la infección en los donantes de sangre y a rechazar a aquellos que presenten fiebre y cefalea durante la semana anterior a la donación.

Las enfermedades por arbovirus aparecen durante los meses de verano y las estaciones lluviosas, cuando los artrópodos se reproducen y los arbovirus realizan su ciclo vital en los reservorios (aves), un artrópodo (p. ej., mosquitos) y el huésped humano. Este ciclo mantiene e incrementa la cantidad de virus presente en el entorno. En invierno no hay vectores para mantener el virus. El virus puede: 1) persistir en las larvas o huevos del artrópodo, en los reptiles o en los anfibios locales, o 2) emigrar con las aves y volver durante el verano.

Cuando los individuos viajan al nicho ecológico del mosquito vector, corren el riesgo de infectarse con el virus. Las zonas de agua encharcada, las conducciones de alcantarillado y los vertederos de basura de las ciudades también pueden constituir un lugar de proliferación de los mosquitos como *Aedes aegypti,* el vector de los virus de la fiebre amarilla, el dengue y el Chikungunya. El aumento de la población de estos mosquitos, como ha ocurrido en Estados Unidos, incrementa el riesgo de infección del ser humano. Los departamentos de salud de muchas zonas controlan las aves y los mosquitos que atrapan por si tienen arbovirus, y cuando es necesario aplican medidas de control, como pulverización de insecticidas.

Los brotes urbanos de infecciones por arbovirus se producen cuando los reservorios de los virus son personas o animales urbanos (fig. 52.5). Los virus de la fiebre amarilla, el dengue y el Chikungunya son transmitidos por los mosquitos *Aedes* en un **ciclo selvático,** en el que los monos constituyen el huésped natural, así como en un **ciclo urbano,** en el que el huésped es el ser humano. *A. aegypti,* vector de todos estos virus, es un mosquito doméstico. Se reproduce en piscinas, zonas donde hay agua acumulada y alcantarillas abiertas. La incidencia de Chikungunya ha aumentado de manera importante desde el año 2000. Esta enfermedad es prevalente en Sudamérica y desde África Occidental hasta el sur de Asia y Filipinas y se ha extendido a las islas del Caribe y zonas tropicales de Estados Unidos. El virus de las encefalitis de San Luis y el VNO se mantienen en el entorno urbano debido a que sus vectores, los mosquitos *Culex,* se reproducen en aguas estancadas, como charcas y cloacas, y entre el grupo de reservorios se incluyen aves típicas de las ciudades, como las cornejas.

Además de la transmisión por mosquitos, el virus del Zika también se puede diseminar por la sangre, durante las relaciones sexuales sin protección y al feto durante la vida intrauterina. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, el riesgo de transmisión por estas vías se mantiene durante al menos 3 meses después de una posible exposición (viaje a una región endémica).

Enfermedades clínicas

El número de individuos infectados por alfavirus y flavivirus es más elevado que el de aquellos que presentan síntomas característicos significativos. La incidencia de la enfermedad por arbovirus es esporádica. La enfermedad provocada por los alfavirus suele caracterizarse por un cuadro leve y **síntomas de tipo gripal** (escalofríos, fiebre, exantema, dolores) que guardan relación con la infección sistémica durante la viremia inicial. La infección por los virus de la EEO, de la EEOc y de la encefalitis equina de Venezuela (EEV) puede progresar hasta una **encefalitis** en el ser humano. Los virus de la encefalitis equina suelen constituir un problema para los animales domésticos con una frecuencia mayor que para el ser humano. Un individuo afectado puede padecer fiebre, cefalea y alteración de la conciencia entre 3 y 10 días después de la infección. A diferencia de la encefalitis provocada por el virus del herpes simple, la enfermedad suele curarse sin dejar secuelas importantes, aunque existe la posibilidad de padecer parálisis, discapacidad mental, convulsiones y de morir.

El nombre de **Chikungunya** (que en suajili significa «el que se dobla») hace referencia a la artritis paralizante que aparece en la enfermedad grave provocada por la infección por estos patógenos. Al igual que el virus del dengue, el virus Chikungunya se propaga por medio de *A. aegypti,* pero un virus mutante desarrollado recientemente puede ser contagiado por *A. albopictus* (el mosquito tigre asiático). La infección sintomática típica se manifiesta como fiebre y dolor articular de 1 semana de duración.

La mayoría de las infecciones por flavivirus son relativamente benignas, aunque pueden aparecer **meningitis aséptica** y una afectación de **encefalitis** o **enfermedad hemorrágica** graves. Los virus de la encefalitis son el **virus de San Luis,** el **virus del Nilo Occidental,** el virus de la encefalitis japonesa, el virus del valle de Murray y el virus de la encefalitis rusa de primavera-verano. Los síntomas y los cuadros son similares a los de las encefalitis provocadas por togavirus. Aproximadamente, el 20% de los sujetos infectados por el VNO presentará fiebre del Nilo Occidental caracterizada por la presencia de fiebre, cefalea, cansancio y dolor corporal, en ocasiones acompañada de un exantema en el tronco del organismo y adenopatía de unos pocos días de duración (caso clínico 52.1). Alrededor del 1% de los sujetos infectados por este virus padecerá encefalitis, meningitis o meningoencefalitis. Los individuos mayores de 50 años y los pacientes inmunodeprimidos presentan un riesgo más elevado de sufrir cuadros graves.

Caso clínico 52.1 Virus de la encefalitis del Nilo Occidental

Hirsch y Warner (*N Engl J Med* 348:2239-2247, 2003) describieron el caso de una mujer de 38 años natural de Massachusetts que consultó por una cefalea progresivamente más intensa, con fotofobia y fiebre. Como era agosto, la paciente estaba de vacaciones de verano y 10 días antes (−10) había viajado a San Luis, donde permaneció durante 8 días. Mientras estaba en esta ciudad, paseó por los bosques y visitó el zoológico. Un día antes de empezar con los síntomas (−1), pasó unos días de vacaciones en la costa del Atlántico y observó que le habían picado mosquitos y tuvo que quitar garrapatas a su perro. A los 4 días (+4) fue ingresada con fiebre (40 °C), escalofríos, taquicardia, confusión, mareo y obnubilación. Aunque parecía alerta y orientada y solo levemente enferma, mostraba rigidez de nuca y el signo de Kernig era positivo. Los signos de meningitis llevaron a realizar estudios del líquido cefalorraquídeo, en el que se reconoció IgM contra el VNO y títulos bajos contra el virus de la ESL. Los anticuerpos de la paciente neutralizaron el VNO, pero no el virus de la ESL en los cultivos celulares en tejido, lo que sugería que la actividad del virus de la ESL se debía a una reactividad cruzada entre los flavivirus. Las pruebas para detectar otros microorganismos fueron negativas. Recibió tratamiento empírico contra la meningitis y para el VHS (aciclovir). Fue preciso administrar tratamiento contra las bacterias y contra el VHS por la meningitis y la encefalitis hasta que se tuvieron los resultados del laboratorio. El quinto día del comienzo del cuadro desarrolló una obnubilación más profunda con dificultad para responder a las preguntas. Una RM indicaba cambios sutiles en el encéfalo. El sexto día no era capaz de distinguir la mano derecha de la izquierda, pero la cefalea había mejorado y podía responder a las órdenes. El séptimo día presentó temblor en el brazo derecho, pero el estado mental estaba mejorando, y al octavo día estaba lúcida y alerta. La RM realizada el noveno día era normal, al décimo día estaba recuperada y al undécimo día recibió el alta hospitalaria. La estación del año, la exposición a insectos y los viajes de la paciente sugerían distintas enfermedades por arbovirus, además de la encefalitis del Nilo Occidental. Los virus que se deben incluir en el diagnóstico diferencial son la encefalitis equina oriental, la ESL, el virus de Powassan (flavivirus por picadura de garrapata), el VHS y el VNO. A diferencia de la encefalitis por VHS, la meningoencefalitis por flavivirus se suele resolver con secuelas limitadas.

ESL, encefalitis de San Luis; *Ig,* inmunoglobulina; *RM,* resonancia magnética; *VHS,* virus del herpes simple; *VNO,* virus del Nilo Occidental.

Los virus hemorrágicos son el del dengue y el de la fiebre amarilla. El **virus del dengue** es un problema mundial importante, puesto que cada año se producen al menos 100 millones de casos de fiebre del dengue y 300.000 casos de **FHD.** El virus y su vector están presentes en las regiones central y norte de Sudamérica y se han descrito casos en Puerto Rico, Texas y Florida. La incidencia de la FHD más grave se ha cuadruplicado desde 1985. La fiebre del dengue también se conoce como **fiebre rompehuesos;** los síntomas y signos consisten en fiebre elevada, cefalea, exantema, manifestaciones hemorrágicas y dolor de espalda y de huesos que duran de 6 a 7 días. La aparición de petequias (10 o más por cada pulgada cuadrada) bajo el manguito cuando se mide la presión arterial *(prueba del torniquete)* es indicativa de dengue. Cuando se produce un nuevo contacto con

alguna de las otras cuatro cepas relacionadas con él, el dengue también puede provocar **FHD** y **SSD.** Los anticuerpos no neutralizantes estimulan la entrada de los virus en los macrófagos, lo que activa los linfocitos de memoria T, provoca la secreción de citocinas e inicia las reacciones inflamatorias. Estas reacciones provocan debilidad y rotura de los vasos sanguíneos, hemorragia interna y pérdida de plasma, lo que da lugar a síntomas de *shock* y hemorragia interna. El dengue es endémico en al menos 100 países de Asia, región del Pacífico, América, África y el Caribe, lo que representa el 40% de la población mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año se producen de 50 a 100 millones de infecciones, que incluyen 500.000 casos de FHD y 22.000 muertes, sobre todo en niños.

Las infecciones de **fiebre amarilla** se caracterizan por una enfermedad sistémica grave con degeneración de hígado, riñones y corazón, así como hemorragias. La afectación hepática provoca ictericia de la que se deriva el nombre de la enfermedad, aunque también pueden producirse hemorragias gastrointestinales masivas («vómito negro»). La tasa de mortalidad asociada a la fiebre amarilla durante una epidemia puede llegar a ser de hasta el 50%.

La infección por el **virus del Zika** suele ser asintomática. La enfermedad es similar a los casos leves de dengue y Chikungunya, con fiebre, exantema, cefalea, mialgias y artralgias, y conjuntivitis. La infección se correlaciona con una mayor incidencia de síndrome de Guillain-Barré. A pesar de no producir síntomas, el virus se puede transmitir por vía sexual y por un mecanismo vertical al feto durante al menos 3 meses después de la infección. La infección del feto puede producir microcefalia y otras malformaciones congénitas.

Diagnóstico de laboratorio

Para la detección y la caracterización de los alfavirus y los flavivirus se recurre en la actualidad a la RT-PCR del ARN vírico en sangre u otro tipo de muestras. Los anticuerpos monoclonales contra cada tipo de virus se han convertido en una herramienta muy útil para distinguir cada una de las especies y cepas. Los alfavirus y flavivirus se pueden cultivar en estirpes celulares de vertebrados y de mosquito, pero la mayoría son difíciles de aislar. Se puede utilizar una gran variedad de métodos serológicos para diagnosticar las infecciones, pero la reactividad cruzada serológica entre los virus limita en muchos casos la posibilidad de distinción de la especie vírica causante de la infección.

Tratamiento, prevención y control

Para las enfermedades provocadas por los arbovirus no existe otro tratamiento que no sea el complementario. *La forma más fácil de prevenir la diseminación de cualquier arbovirus consiste en la eliminación de sus vectores y sus zonas de reproducción.* Desde 1900, cuando Walter Reed y cols. descubrieron que la fiebre amarilla se transmitía por *A. aegypti,* el número de casos se redujo de 1.400 a ninguno en el plazo de 2 años simplemente con el control de la población del mosquito. Muchos servicios de salud pública controlan las poblaciones de aves y de mosquitos de cualquier región en la que existan arbovirus, y periódicamente aplican pulverizadores para reducir la población de mosquitos. Una buena medida preventiva es evitar las zonas de reproducción del mosquito vector.

Existen vacunas atenuadas contra el virus de la fiebre amarilla, y vacunas inactivadas contra la EEO, la EEOc y los virus de la encefalitis japonesa y de la encefalitis rusa de primavera-verano. En China se utiliza una vacuna atenuada contra el virus de la encefalitis japonesa. Estas vacunas van dirigidas a las personas que trabajan con el virus o que tienen riesgo de entrar en contacto con él. Existe una vacuna atenuada contra el virus de la EEV, pero solo para animales domésticos. Se están desarrollando vacunas que contienen las cuatro cepas del virus del dengue para asegurar que no se produce estimulación inmunitaria de la enfermedad tras una exposición ulterior. Un abordaje interesante para la vacuna del virus del dengue consiste en virus quiméricos en los que la glucoproteína y otros genes de cada una de las otras cepas de los virus del dengue se insertan en un virus del dengue 2 atenuado o en el virus de la fiebre amarilla 17D.

La vacuna contra la fiebre amarilla se prepara a partir de la cepa 17D aislada de un paciente en 1927 y cultivada durante períodos prolongados en cultivos tisulares de mono y mosquito, tejido embrionario y huevos embrionados. La vacuna se administra por vía intradérmica y genera una inmunidad para toda la vida contra la fiebre amarilla, y posiblemente contra otros flavivirus que presentan reacción cruzada.

Virus de la rubéola

El virus de la rubéola tiene las mismas propiedades estructurales y modo de replicación que los restantes togavirus. A diferencia de los otros togavirus, la rubéola es un **virus respiratorio** y **no provoca efectos citopatológicos fácilmente identificables.**

La rubéola es uno de los cinco **exantemas clásicos de la infancia;** los otros cuatro son el sarampión, la roséola, el eritema infeccioso y la varicela. Los médicos alemanes fueron los primeros que distinguieron la rubéola, que en latín significa «rojo pequeño», del sarampión y otros exantemas; por eso en el mundo anglosajón se conoce también como **sarampión alemán.** En 1941, un astuto oftalmólogo australiano, Norman McAlister Gregg, descubrió que la infección materna de la rubéola era la causa de las cataratas congénitas. Desde entonces, la infección materna por rubéola se ha relacionado con otras **anomalías congénitas graves.** Este hallazgo estimuló el desarrollo de un programa único para vacunar a los niños e impedir la infección de las mujeres embarazadas y los recién nacidos.

Patogenia e inmunidad

El virus de la rubéola no es citolítico, pero interfiere con la maquinaria celular. La replicación de la rubéola impide la replicación de picornavirus superinfectantes (en un proceso conocido como **interferencia heteróloga**). Esta propiedad permitió los primeros aislamientos del virus de la rubéola en 1962.

La rubéola infecta las vías respiratorias superiores y después se extiende hasta los ganglios linfáticos locales, lo que coincide con un período de linfadenopatía (fig. 52.6). Esta fase va seguida por el establecimiento de una viremia que disemina el virus por todo el cuerpo. El resultado es la infección de otros tejidos y un exantema moderado característico. El período prodrómico dura aproximadamente 2 semanas (fig. 52.7). La persona infectada puede transmitir el virus con las gotitas respiratorias durante el período prodrómico y hasta durante 2 semanas después del inicio del exantema.

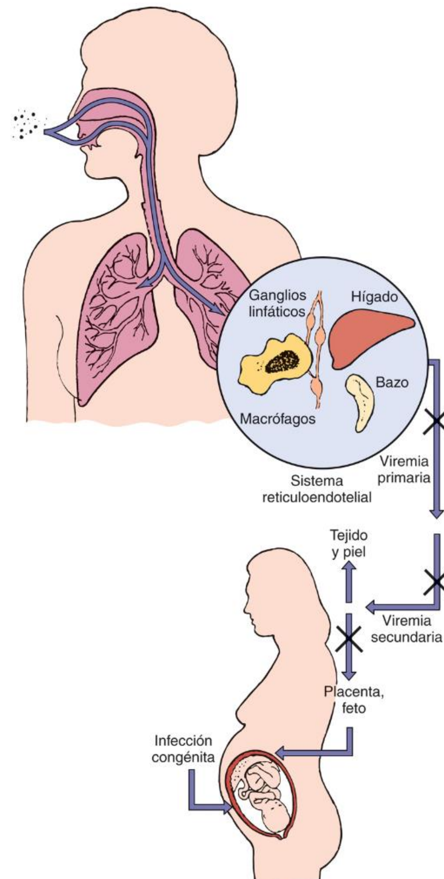


FIG. 52.6 Diseminación del virus de la rubéola en el interior del huésped. La rubéola penetra e infecta la nasofaringe y los pulmones, y después se disemina a los ganglios linfáticos y al sistema monocito-macrófago. La viremia resultante extiende el virus a otros tejidos y a la piel. Los anticuerpos circulantes pueden inhibir la transmisión del virus en los puntos indicados *(X)*. En una mujer embarazada inmunodeficiente, el virus puede infectar la placenta y pasar al feto.

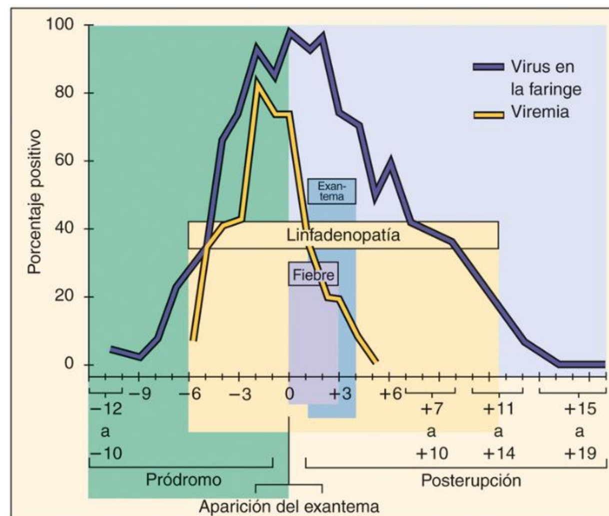


FIG. 52.7 Evolución cronológica de la rubéola. La producción de virus de rubéola en la faringe precede a la aparición de los síntomas y continúa durante toda la evolución de la enfermedad. El inicio de la linfadenopatía coincide con la viremia. Después aparecen fiebre y exantema. El individuo puede infectar mientras se produce el virus en la faringe. (Modificada de Plotkin, S.A., Orenstein, W.A., Offit, P.A., 2008. *Vaccines,* fifth ed. Saunders, Philadelphia, PA.)

Respuesta inmunitaria

Los anticuerpos se generan después de la viremia, y su formación está relacionada con la aparición de la erupción. Los anticuerpos limitan la diseminación virémica, pero la inmunidad mediada por células desempeña un importante papel para resolver la infección. Solamente existe un serotipo de rubéola, y la infección natural genera una inmunidad protectora durante toda la vida. Lo más importante es que los anticuerpos en el suero de la mujer embarazada impiden la diseminación del virus al feto. *Es muy probable que los inmunocomplejos provoquen la erupción y la artralgia que aparecen en la infección de la rubéola.*

Infección congénita

La infección por rubéola en una mujer embarazada puede provocar anomalías congénitas graves en su hijo. Si la madre no tiene anticuerpos, el virus se puede replicar en la placenta y transmitirse a la sangre fetal y, por tanto, al feto. La rubéola se puede replicar en la mayoría de los tejidos del feto. Aunque el virus no sea citolítico, la proliferación, mitosis y estructura cromosómicas normales de las células del feto pueden alterarse como consecuencia de la infección. Las alteraciones pueden consistir en desarrollos inadecuados del feto, recién nacidos de pequeño tamaño y **efectos teratógenos** asociados a la rubéola congénita. La naturaleza de este trastorno está determinada por: 1) el tejido afectado, y 2) la fase de desarrollo interrumpida. Desde la era de la vacunación antirrubeólica, el citomegalovirus ha sustituido a la rubéola como la causa más frecuente de defectos congénitos.

El virus puede persistir en ciertos tejidos como el cristalino, durante 3 o 4 años, y se puede difundir hasta 1 año después de nacer. La presencia del virus durante la maduración de la respuesta inmunitaria del recién nacido incluso puede tener un efecto de tolerancia sobre el sistema, lo que impide la eliminación eficaz del virus tras el nacimiento.

Epidemiología

El ser humano es el único huésped de la rubéola (cuadro 52.4). El virus se transmite con las secreciones respiratorias y generalmente se adquiere durante la infancia. La diseminación del virus antes de que aparezcan los síntomas o en ausencia de estos en condiciones de elevada densidad de población (p. ej., en las guarderías) facilitan el contagio.

Cuadro 52.4 Epidemiología del virus de la rubéola

Factores de la enfermedad/víricos

La rubéola solamente infecta al ser humano.
El virus puede producir una enfermedad asintomática.
Solamente existe un serotipo.

Transmisión

Vía respiratoria.

¿Quién corre riesgos?

Niños: enfermedad exantemática moderada.
Adultos: enfermedad más grave con artritis o artralgia.
Fetos de menos de 20 semanas: anomalías congénitas.

Métodos de control

Una vacuna viva atenuada que se administra como parte de la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola.

Aproximadamente, el 20% de las mujeres en edad reproductiva escapan a la infección durante la infancia y son susceptibles de padecerla a menos que se vacunen. En muchos estados de Estados Unidos se hacen análisis a las futuras madres para comprobar si tienen anticuerpos contra la rubéola.

Antes del desarrollo y la aplicación de la vacuna de la rubéola, cada primavera se informaba de casos de rubéola en niños en edad escolar, y a intervalos regulares de 6-9 años se producían grandes epidemias. La gravedad de la epidemia de 1964 a 1965 en Estados Unidos aparece claramente descrita en la tabla 52.3. Durante esa epidemia se produjeron casos de rubéola congénita hasta en el 1% de todos los niños nacidos en ciudades como Filadelfia. El programa de inmunización ha tenido éxito para eliminar la infección endémica por el virus de la rubéola en Estados Unidos.

Tabla 52.3

Morbilidad estimada relacionada con la epidemia de rubéola de Estados Unidos de 1964-1965

Cuadros clínicos	Número de afectados
Casos de rubéola	12.500.000
Artritis-artralgia	159.375
Encefalitis	2.084
MUERTES	
Muertes adicionales de neonatos	2.100
Otras muertes	60
Muertes totales	2.160
Muertes fetales adicionales	6.250
SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÉNITA	
Niños sordos	8.055
Niños sordos y ciegos	3.580
Niños con retraso mental	1.790
Otros síntomas de síndrome de rubéola congénita	6.575
Total del síndrome de rubéola congénita	20.000
Abortos terapéuticos	5.000

Del National Communicable Disease Center, 1969. *Rubella surveillance. Report No. 1.* U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Washington, DC.

Enfermedades clínicas

Normalmente, la rubéola es una enfermedad benigna en los niños. Tras un período de incubación de 14 a 21 días, los síntomas que aparecen en los niños consisten en 3 días con un **exantema maculopapuloso** o **maculoso** con adenopatías (fig. 52.8). Sin embargo, en los adultos la enfermedad puede ser más grave, con problemas como dolor óseo y articular (artralgia y artritis) y (raramente) trombocitopenia o encefalopatía postinfección. Los efectos inmunopatológicos resultantes de la inmunidad mediada por células y las reacciones de hipersensibilidad pueden ser la causa principal de las formas más graves de rubéola en los adultos.



FIG. 52.8 Imagen detallada del exantema de la rubéola. Se observan pequeñas máculas eritematosas. (De Hart, C.A., Broadwell, R.L., 1992. *A Color Atlas of Pediatric Infectious Disease.* Wolfe, London, UK.)

La **enfermedad congénita** es el cuadro más grave de la infección de la rubéola. El feto corre un riesgo máximo hasta la vigésima semana de embarazo. La inmunidad materna contra el virus resultante de la exposición previa o de la vacunación impide la transmisión del virus al feto. Las manifestaciones más habituales de la infección congénita por rubéola son cataratas, retraso mental, alteraciones cardíacas y sordera (cuadros 52.5 y 52.6; v. tabla 52.3). En los niños afectados, la mortalidad intraútero y durante el primer año tras el nacimiento es elevada.

Cuadro 52.5 Síntomas clínicos más prominentes del síndrome de rubéola congénita

Cataratas y otros defectos oculares
Lesiones cardíacas
Sordera
Retraso del crecimiento intrauterino
Falta de maduración
Mortalidad en el primer año
Microcefalia
Retraso mental

Cuadro 52.6 Resúmenes clínicos

Encefalitis del Nilo Occidental: durante el mes de agosto, un hombre de 70 años procedente de un área pantanosa de Luisiana (Estados Unidos) presentó fiebre, cefalea, debilidad muscular, náuseas y vómitos. Tenía dificultades para responder preguntas. Evolucionó a un estado de coma. Los resultados de la resonancia magnética no revelaron ninguna localización específica de lesiones (a diferencia de la encefalitis asociada al virus del herpes simple). El cuadro evolucionó a insuficiencia respiratoria y muerte. Su sobrina de 25 años, que vivía en la casa de al lado, refirió la aparición súbita de fiebre (39 °C), cefalea y mialgias, con náuseas y vómitos de 4 días de duración. (Véase la página web: https://doi.org/10.3810/pgm.2003.07.1456.)
Fiebre amarilla: un hombre de 42 años presentó fiebre (39,4 °C), cefalea, vómitos y lumbalgia. Los síntomas se iniciaron 3 días después de su regreso de un viaje a Sudamérica. Se encontró bien durante un breve período, pero pronto sus encías comenzaron a sangrar y presentó hematuria, hemoptisis, petequias, ictericia y una ralentización y debilitación del pulso. La sintomatología comenzó a mejorar 10 días después de la aparición del cuadro.
Rubéola: una niña de 6 años de Rumanía presentó un leve exantema en la cara que se acompañó de fiebre leve y linfadenopatía. A lo largo de los 3 días siguientes, el exantema se extendió a otras regiones corporales. Carecía de antecedentes de vacunación contra la rubéola.

Diagnóstico de laboratorio

El aislamiento del virus de la rubéola es difícil y raramente se intenta. Cuando el aislamiento del virus es necesario, suele obtenerse de la orina. El virus se puede detectar mediante RT-PCR del ARN vírico. El diagnóstico se puede confirmar por la presencia de IgM específica antirrubéola. Los anticuerpos contra la rubéola se analizan al comienzo de la gestación para determinar el estado inmunitario de la mujer; en muchos estados este análisis es obligatorio.

Tratamiento, prevención y control

No se dispone de ningún tratamiento para la rubéola. La mejor forma de prevenirla es la vacunación con la cepa atenuada RA27/3 del virus, adaptada al frío (fig. 52.9). Normalmente, la vacuna atenuada de la rubéola se administra junto con las vacunas de sarampión y parotiditis **(vacuna SPR)** pasados los 12 meses de edad. Esta vacuna triple se incluye en los programas de atención sanitaria sistemática de los lactantes. La vacunación estimula tanto la inmunidad humoral como la celular.

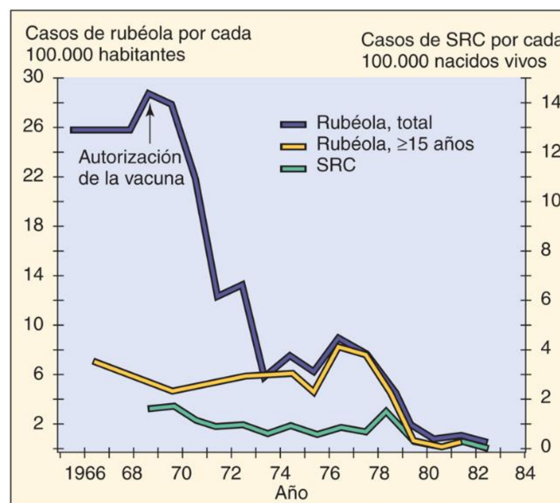


FIG. 52.9 Efecto de la vacuna contra el virus de la rubéola sobre la incidencia de la rubéola y el síndrome de la rubéola congénita *(SRC)*. (Modificada de Williams, M.N., Preblud, S.R., 1984. Current trends: Rubella and congenital rubella—United States, 1983. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 33:237-247.)

El objetivo principal del programa de vacunación de rubéola es la prevención de la infección congénita reduciendo el número de personas sensibles en la población, especialmente niños; en consecuencia, existen menos madres seronegativas y menos probabilidades de que se expongan al virus por contacto con los niños infecciosos. Puesto que solamente existe un serotipo de rubéola y el ser humano es el único reservorio, la vacunación de una gran proporción de la población puede reducir significativamente la probabilidad de exposición al virus.

Bibliografía

Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology. Fifth ed*. Cambridge, MA: Academic; 2017.

Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, et al. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:649–688.

Chambers TJ, Monath TP. *The flaviviruses: detection, diagnosis, and vaccine development, vol 61; The flaviviruses: pathogenesis and immunity, vol 60*. San Diego: Adv. Virus Res. Elsevier Academic; 2003.

Fernandez-Garcia MD, Mazzon M, Jacobs M, et al. Pathogenesis of flavivirus infections: using and abusing the host cell. *Cell Host Microbe*. 2009;5:318–328.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Gelfand MS. West Nile virus infection. What you need to know about this emerging threat. *Postgrad Med*. 2003;114:31–38.

Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet*. 2008;371:500–509.

Guabiraba R, Ryffel B. Dengue virus infection: current concepts in immune mechanisms and lessons from murine models. *Immunology*. 2014;141:143–156.

Halstead SB, Thomas SJ. Dengue Virus. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Vaccines*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier. Saunders; 2018.

Johnson RT. *Viral Infections of the Nervous System*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Koblet H. The "merry-go-round": alphaviruses between vertebrate and invertebrate cells. *Adv Virus Res*. 1990;38:343–403.

Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*. 2002;108:717–725.

Mackenzie JS, Barrett ADT, Deubel V. Japanese Encephalitis and West Nile Viruses. *Curr Top Microbiol Immunol., vol. 267*. Berlin: Springer-Verlag; 2002.

Mukhopadhyay S, Kim BS, Chipman PR, et al. Structure of West Nile virus. *Science*. 2003;302:248.

Nash D, Mostashari F, Fine A, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Eng J Med*. 2001;344:1807–1814.

Plotkin SA, Graham BS. Zika virus. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Vaccines*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Plotkin SA, Reef S. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Vaccines*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.

Rothman AL. *Dengue Virus. Current Topics in Microbiology and Immunology. vol 338*. Berlin: Springer-Verlag; 2010: https://doi.org/10.1007/978-3-642-02215-9.

Staples JE, Monath TP, Gershman MD, Barrett ADT. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Vaccines*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Eng J Med*. 2018;379:557–566: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1708714.

Páginas web

Centers for Disease Control. Vital Signs: Trends in Reported Vectorborne Disease Cases—United States and Territories, 2004-2016. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6717e1.htm. [fecha de última consulta: 4 de septiembre de 2018].

Centers for Disease Control and Prevention: Division of Vector Borne Diseases. www.cdc.gov/ncezid/dvbd/. [fecha de última consulta: 3 de septiembre de 2018].

Centers for Disease Control and Prevention: Chikungunya. https://www.cdc.gov/chikungunya/. [fecha de última consulta: 3 de septiembre de 2018].

Centers for Disease Control and Prevention : Dengue. www.cdc.gov/dengue/. [fecha de última consulta: 3 de septiembre de 2018].

Centers for Disease Control and Prevention: Dengue training modules. https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page32415.html. [fecha de última consulta: 3 de septiembre de 2018].

Centers for Disease Control and Prevention: West Nile virus. www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm. [fecha de última consulta: 3 de septiembre de 2018].

Centers for Disease Control and Prevention: Zika Virus. https://www.cdc.gov/zika/index.html. [fecha de última consulta: 3 de septiembre de 2018].

Estudio de casos y preguntas

Un hombre de negocios de 27 años presentó un cuadro de fiebre elevada, cefalea retroorbitaria grave e intenso dolor articular y de espalda 5 días después de regresar con su familia de un viaje a Malasia. Los síntomas duraron 4 días y después le salió un exantema en las palmas de las manos y las plantas de los pies que duró 2 días. Al mismo tiempo, su hijo de 5 años presentó síntomas gripales moderados y después sufrió un colapso a los 2-5 días. El niño tenía las manos frías y húmedas, la cara roja y el cuerpo caliente. Tenía petequias en la frente y equimosis por todo el cuerpo. Se le hacían cardenales con mucha facilidad. Presentaba taquipnea y el pulso era rápido y débil. Después se recuperó rápidamente a las 24 horas.

1. ¿Qué características de estos casos apuntan al diagnóstico de infección por virus del dengue?
2. ¿Qué importancia tenía el viaje a Malasia?
3. ¿Cuál fue el origen de la infección del padre y del hijo?
4. ¿Cuál era la importancia y la base patógena de las petequias y las equimosis del niño?

Dos semanas después de volver de un viaje a Pakistán, un hombre de 25 años presentó artralgia (dolores articulares) y un leve exantema que empezó en la cara y se extendió por todo el cuerpo. Comentó que unos días antes de la aparición del exantema se había sentido como si tuviera gripe. El exantema desapareció a los 4 días.

5. ¿Qué características de este caso apuntan al diagnóstico de infección por rubéola?
6. ¿Qué importancia tiene que los síntomas empezaran después de un viaje fuera de Estados Unidos?
7. ¿Qué precauciones podía haber tomado este hombre para prevenir esta infección?
8. ¿Cómo se transmitió esta infección?
9. ¿Quién corría el riesgo de padecer un cuadro grave con esta infección?
10. Si esta enfermedad normalmente es leve en los niños, ¿por qué es tan importante su inmunización?

53: Bunyaviridae y Arenaviridae

Un hombre de 50 años estaba visitando a su familia en Liberia y se alojó en una casa plagada de roedores. Sufrió un cuadro de síntomas seudogripales graves, dolor de garganta y enrojecimiento ocular, y fue tratado con amoxicilina y cloroquina. Su situación empeoró, con aumento de la fiebre, cefalea intensa e inflamación de los ganglios linfáticos, las amígdalas y el bazo. El paciente comenzó a presentar hemoptisis, posteriormente entró en *shock* y falleció.

1. ¿Cómo fue infectado este individuo por el virus de la fiebre de Lassa?
2. ¿Cuáles son las características únicas de los arenavirus?
3. ¿En qué se parecen a los bunyavirus y en qué se diferencian?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Bunyavirus

Palabras clave

Arbovirus: mosquito, encefalitis.
Hantavirus: roedores, enfermedad hemorrágica.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño medio, envoltura, genoma ARN (−) segmentado.
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- Los anticuerpos pueden impedir la enfermedad.
- El virus se propaga a través de la sangre hasta los tejidos, las neuronas y el cerebro.
- Pródromo de síntomas seudogripales debido a la respuesta del interferón y las citocinas.
- Encefalitis: encefalitis de La Crosse, de California.
- Hantavirus: síndrome pulmonar.

Epidemiología

- Encefalitis por virus: zoonosis, reservorio en aves, el vector es el mosquito *Culex*.
- Hantavirus: inhalación de aerosoles de orina o heces de roedores.

Diagnóstico

- RT-PCR, ELISA.

Tratamiento, prevención y control

- Arbovirus: control de mosquitos.
- Hantavirus: control de roedores.

Arenavirus

Palabras clave

- Ribosomas en el virión, roedores, fiebre de Lassa, enfermedad hemorrágica, virus de la CML, meningitis.

Biología, virulencia y enfermedad

- Tamaño medio, envoltura, genoma ARN (−) segmentado.
- Ribosomas no funcionales en el virión.
- Codifica ARN polimerasa dependiente de ARN, se replica en el citoplasma.
- Los anticuerpos pueden impedir la enfermedad.
- El virus se propaga a través de la sangre hasta los tejidos, las neuronas y el cerebro.
- Pródromo de síntomas seudogripales debido a la respuesta del interferón y las citocinas.
- Virus de la CML: meningitis.
- Fiebre de Lassa: fiebre hemorrágica.

Epidemiología

- Inhalación de aerosoles de orina o heces de roedores.
- Virus de la CML: distribución mundial.
- Fiebre de Lassa: África.

Diagnóstico

- RT-PCR, ELISA.

Tratamiento, prevención y control

- Control de roedores.

CML, coriomeningitis linfocitaria; *ELISA*, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Las familias Bunyaviridae y Arenaviridae comparten diversas similitudes. Los virus pertenecientes a estas familias son virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena negativa, dotados de envoltura y con mecanismos semejantes de replicación. Producen zoonosis; casi todos los Bunyaviridae son arbovirus. Los hantavirus y la familia Arenaviridae se propagan por roedores, no por insectos. Muchos de los patógenos incluidos en estas familias originan encefalitis o enfermedad hemorrágica.

Bunyaviridae

Los Bunyaviridae constituyen un «supergrupo» que engloba al menos **200 virus de ARN segmentado y de cadena negativa dotados de una envoltura** (cuadro 53.1). El supergrupo se divide a su vez en los siguientes cuatro géneros, basándose en características estructurales y bioquímicas: *Bunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus* y *Hantavirus* (tabla 53.1). La mayoría de los virus de la familia Bunyaviridae son **arbovirus** (transmitidos a través de artrópodos) que se diseminan por mosquitos, garrapatas o moscas, y son endémicos en el entorno del vector. Los **hantavirus** son una excepción a esta afirmación, ya que se transmiten a través de **roedores.** Todavía se siguen descubriendo nuevos virus humanos, como el flebovirus de Heartland, transmitido por garrapatas, que fue descubierto en Estados Unidos en 2012. El virus del síndrome de trombocitopenia con fiebre elevada, transmitido también por garrapatas, fue descubierto en China en 2011.

Cuadro 53.1 Características propias de los bunyavirus

Constituyen al menos 200 virus relacionados en cinco géneros que comparten una morfología común y componentes básicos.
Es un virión que se rodea de 3 (L, M, S) nucleocápsides de ARN negativo, pero sin proteínas de matriz.
El virus se replica en el citoplasma.
El virus puede afectar al ser humano y a los artrópodos.
El virus del artrópodo se puede transmitir con los huevos.

Tabla 53.1

Géneros destacados de Bunyaviridae[a]

Género	Miembros	Insecto vector	Cuadros patológicos	Huéspedes vertebrados
Bunyavirus	Virus Bunyamwera, virus de la encefalitis de California, virus de La Crosse, virus de Oropouche; 150 miembros	Mosquito	Enfermedad febril, encefalitis, exantema	Roedores, pequeños mamíferos, primates, marsupiales, aves
Phlebovirus	Virus de la fiebre del Valle del Rift, virus de la fiebre de la mosca de la arena, virus de Heartland; 38 miembros	Mosca, garrapata	Fiebre de la mosca de la arena, fiebre hemorrágica, encefalitis, conjuntivitis, miositis	Oveja, ganado vacuno, animales domésticos
Nairovirus	Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; 6 miembros	Garrapata	Fiebre hemorrágica	Liebres, ganado vacuno, cabras, aves marinas
Uukuvirus	Virus de Uukuniemi; 7 miembros	Garrapata	—	Aves
Hantavirus	Viejo mundo: virus Hantaan y otros	Ninguno	Fiebre hemorrágica con síndrome renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto	Roedores
	Nuevo mundo: Sin Nombre y otros	Ninguno	Síndrome pulmonar de hantavirus, *shock*, edema pulmonar	Roedores

[a] Existen otros virus con varias propiedades en común con los Bunyaviridae, pero todavía no se han clasificado.

Estructura

Los virus de la familia Bunyaviridae son partículas prácticamente esféricas de 90 a 120 nm de diámetro. La envoltura del virus contiene dos glucoproteínas (G1 y G2), e incluye tres moléculas de ARN de cadena negativa, los ARN grande **(L),** medio **(M)** y pequeño **(S)** que van asociados a proteínas para formar las nucleocápsides (tabla 53.2). Los segmentos del genoma de los virus de La Crosse y relacionados con la encefalitis de California son circulares. Las nucleocápsides incluyen una ARN polimerasa dependiente de ARN (proteína L) y dos proteínas no estructurales (NS_s, NS_m) (fig. 53.1). A diferencia de otros virus de ARN de cadena negativa, los Bunyaviridae **no poseen ninguna proteína de matriz.** Los géneros de Bunyaviridae se distinguen por diferencias en: 1) el número y tamaño de las proteínas del virión; 2) la longitud de las cadenas de genoma L, M y S, y 3) su transcripción.

transcripción.

Tabla 53.2

Genoma y proteínas del virus de la encefalitis de California

Genoma[a]	Proteínas
L	ARN polimerasa, 170 kDa
M	Glucoproteína G1, 75 kDa
	Glucoproteína G2, 65 kDa
	Proteína NS_m (no estructural), 15-17 kDa
S	Proteína N (no estructural), 25 kDa
	Proteína NS_s (no estructural), 10 kDa

[a] ARN de cadena negativa.

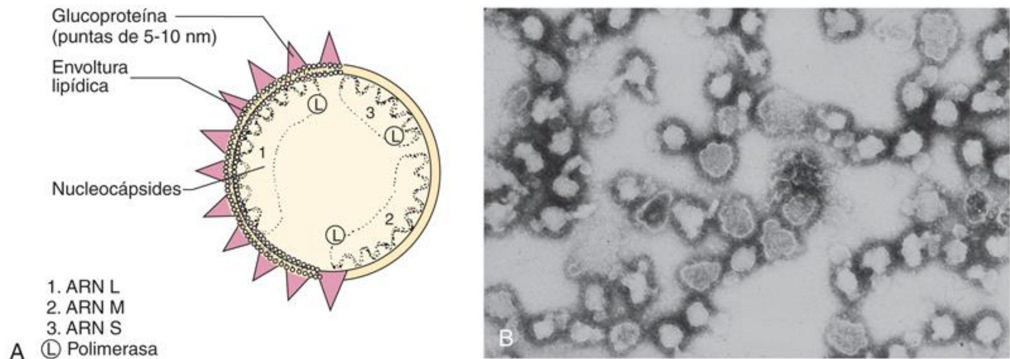


FIG. 53.1 (A) Modelo de partícula de bunyavirus. (B) Imagen de microscopio electrónico de la variante La Crosse de bunyavirus. Obsérvense las proteínas en forma de punta o púa en la superficie de la envoltura del virión. (A, Modificada de Fraenkel-Conrat, H., Wagner, R.R., 1979. *Comprehensive Virology,* vol. 14. Plenum, New York, NY. B, Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia.)

Replicación

Los Bunyaviridae se replican de la misma forma que otros virus ARN de cadena negativa con envoltura. En la mayoría de los miembros de esta familia, la glucoproteína G1 interacciona con β-integrinas de la superficie celular y el virus se internaliza por medio de un proceso de endocitosis. La fusión de la envoltura con las membranas endosómicas como consecuencia de la acidificación de la vesícula comporta la liberación de la nucleocápside en el citoplasma y el comienzo de la síntesis del ARN mensajero (ARNm) y de proteínas. Al igual que el virus de la gripe, los bunyavirus toman la porción con cabeza del extremo 5′ del ARNm para iniciar la síntesis de los ARNm víricos; sin embargo, a diferencia de aquel, este proceso tiene lugar en el citoplasma celular. Para replicar el genoma se utilizan plantillas positivas separadas.

La cadena M codifica la proteína no estructural NS_m y las proteínas G1 (de adhesión vírica) y G2; la cadena L codifica la proteína L (polimerasa) (v. tabla 53.2). La cadena S del ARN codifica dos proteínas no estructurales, N y NS_s. En el grupo *Phlebovirus,* la cadena S es de doble sentido, de modo que un ARNm es transcrito a partir del genoma y el otro lo hace a partir del molde de ARN (+) para la replicación.

Las glucoproteínas se sintetizan y se glucosilan en el retículo endoplasmático, tras lo cual se transfieren al aparato de Golgi pero no se translocan hacia la membrana plasmática. Los viriones se ensamblan introduciéndose en el aparato de Golgi para después ser liberados por lisis celular o exocitosis.

Patogenia

La mayoría de los Bunyaviridae son arbovirus, y muchos de los mecanismos patogénicos que poseen son iguales a los de los togavirus y los flavivirus (cuadro 53.2). Por ejemplo, el virus se transmite a través de un vector artrópodo y es inyectado en la sangre para iniciar una viremia. Pasada esta fase, la progresión hasta una viremia secundaria y la posterior diseminación del virus puede hacer que este alcance los sitios que habitualmente son afectados por esa enfermedad vírica en concreto, como el sistema nervioso central, el hígado, el riñón y el endotelio vascular. Muchos bunyavirus provocan encefalitis; otros causan necrosis hepática o enfermedades hemorrágicas (p. ej., la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la enfermedad hemorrágica de Hantaan), de modo similar a los togavirus y los flavivirus. La última infección a menudo se acompaña de una necrosis hemorrágica renal. Como los togavirus, los flavivirus y los arenavirus, los bunyavirus son buenos inductores del interferón 1. La enfermedad por bunyavirus se debe a la combinación de la patogenia inmunitaria y la vírica.

Cuadro 53.2 Mecanismos patogénicos de los bunyavirus

El virus se adquiere por picadura de un artrópodo (p. ej., mosquitos).
Los hantavirus se adquieren a partir de la orina o las heces de roedores.
La viremia inicial puede provocar síntomas gripales.
El establecimiento de una viremia secundaria puede permitir que el virus acceda a los tejidos diana específicos que definen la enfermedad, como el sistema nervioso central, los órganos y el endotelio vascular.
El virus y la inmunopatogenia causan alteraciones en los tejidos.
Los anticuerpos son importantes para controlar la viremia; el interferón y la inmunidad celular pueden impedir la diseminación excesiva de la infección y pueden contribuir a la enfermedad.

A diferencia de los restantes bunyavirus, los roedores constituyen el reservorio y el vector de los hantavirus, y el ser humano adquiere el virus al respirar gotas transportadas por el aire contaminadas por la orina infectada. Los hantavirus infectan los riñones y causan una infección asintomática crónica en roedores, lo que lleva a que eliminen el virus por la orina durante períodos prolongados. La inhalación por el ser humano lleva el virus a los pulmones, y desde ahí se puede extender al sistema vascular y los riñones, en los que se replica, aunque no es citolítico. Altera la función de las células endoteliales, incrementando la permeabilidad vascular, lo que puede causar *shock* e induce respuestas inmunitarias citolíticas que provocan destrucción tisular hemorrágica y una enfermedad pulmonar letal.

Epidemiología

La mayoría de bunyavirus son transmitidos a los roedores, las aves y los animales superiores a través de mosquitos, garrapatas o moscas *Phlebotomus* infectados (cuadro 53.3). De este modo, los animales se transforman en **reservorios** del virus y perpetúan el ciclo infeccioso. Las personas se infectan al entrar en contacto con el entorno del insecto vector (fig. 53.2), pero en general son huéspedes finales. La transmisión se produce durante el verano, pero, a diferencia de casi todos los arbovirus restantes, muchos virus de la familia Bunyaviridae pueden sobrevivir durante el invierno en los huevos del mosquito y permanecer en la zona.

Cuadro 53.3 Epidemiología de las infecciones por bunyavirus

Factores de la enfermedad/víricos

Los arbovirus son capaces de replicarse en células de mamíferos y artrópodos.
Los arbovirus pueden pasar al ovario del artrópodo infectado que lo transmitirá en los huevos, permitiendo que el virus sobreviva durante el invierno.

Transmisión

Arbovirus, mediante artrópodos (cuando pican y se alimentan de sangre); grupo de la encefalitis de California: mosquito *Aedes*.
Los mosquitos *Aedes* se alimentan vorazmente de día y viven en los bosques.
Los mosquitos *Aedes* ponen huevos en pequeños charcos de agua estancada en sitios como agujeros de árboles y neumáticos viejos.
Los hantavirus se transmiten a través de aerosoles de orina y heces de roedores y por medio del contacto próximo con roedores infectados.

¿Quién corre riesgos?

Los individuos que viven en el hábitat del vector artrópodo o roedor.
Grupo de la encefalitis de California: campistas, guardas forestales, leñadores.

Geografía/estación

La incidencia de la enfermedad depende directamente de la distribución del vector.
La enfermedad es más frecuente en verano.

Métodos de control

Eliminación del vector o de su hábitat.
Evitar el hábitat del vector.

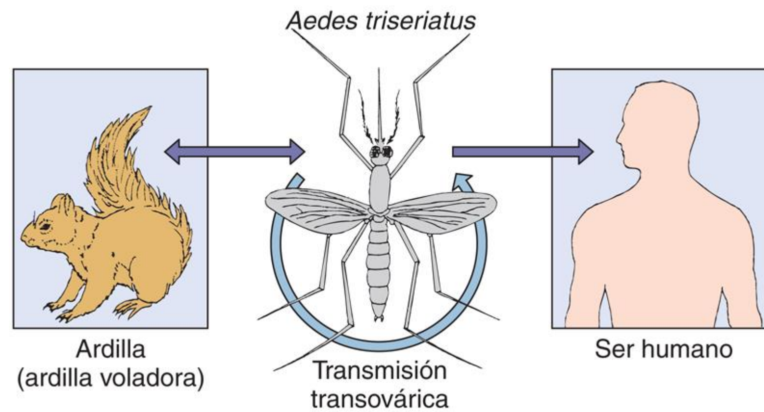


FIG. 53.2 Transmisión del virus de la encefalitis de La Crosse (California).

Muchos de los representantes de esta familia se encuentran en Sudamérica, el sudeste de Europa, el Sudeste Asiático y África, y llevan los exóticos nombres de sus nichos ecológicos. Los virus del **grupo de la encefalitis de California** (p. ej., virus de La Crosse) se transmiten a través de mosquitos que habitan en los bosques de Norteamérica (fig. 53.3). En Estados Unidos se notifican cada verano hasta 100 casos de encefalitis, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas. Estos virus se transmiten principalmente a través de los vectores *Aedes triseriatus,* que se alimentan vorazmente durante el día y se reproducen en el agua de los agujeros de los árboles y en los neumáticos abandonados.

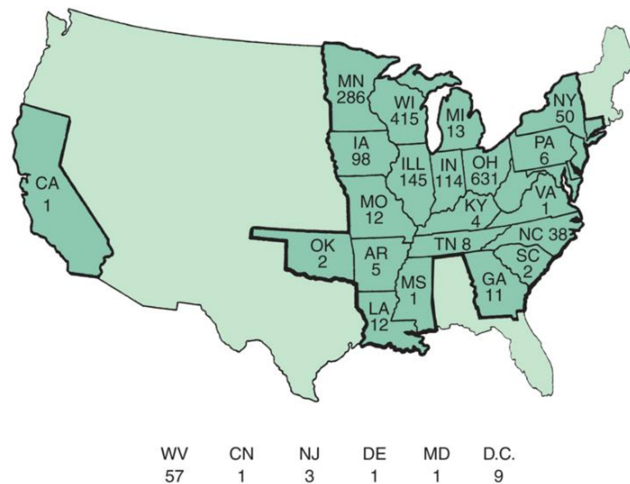


FIG. 53.3 Distribución de la encefalitis de California, de 1964 a 2010. (Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia.)

Los hantavirus no tienen un vector artrópodo, sino que se transmiten a través de una especie concreta de roedor específica para cada virus. El ser humano se infecta por contacto directo con los roedores o por la inhalación de orina de roedor pulverizada. En mayo de 1993 apareció un brote mortal de **síndrome pulmonar por hantavirus** (SPH) en la región de Four Corners de Nuevo México (Estados Unidos). El brote se atribuyó a un mayor contacto con el vector, un ratón silvestre, durante una época en la que las lluvias fueron excepcionalmente abundantes, hubo mayores cantidades de alimentos disponibles y un aumento de la población de estos roedores. Se aislaron cepas de la subfamilia Sin Nombre tanto de los afectados como de los roedores. A partir de este incidente, algunos virus pertenecientes a esta subfamilia se han detectado y asociado a otros brotes de enfermedad de las vías respiratorias en los estados orientales y occidentales de Estados Unidos y en Centroamérica y Sudamérica.

Enfermedades clínicas

Los miembros de la familia Bunyaviridae, incluso aquellos que pueden causar cuadros graves, suelen provocar un cuadro inespecífico febril relativamente leve de tipo gripal, que guarda relación con la viremia (caso clínico 53.1; v. tabla 53.1) y que no se puede distinguir de las enfermedades provocadas por otros virus. El período de incubación de estas enfermedades es de unas 48 horas, y la fiebre dura generalmente 3 días.

Caso clínico 53.1 Hantavirus en Virginia

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Morb Mortal Wkly Rep* 53:1086-1089, 2004) publicaron un caso de hantavirus en un estudiante de Ciencias Biológicas de 32 años dedicado al estudio de animales salvajes. El paciente consultó en el servicio de urgencias de Blacksburg (Virginia) tras presentar fiebre, tos y «dolor torácico». El estudiante había estado capturando, manipulando y estudiando ratones el mes anterior. Ni él ni sus colaboradores habían empleado guantes para manejar los ratones ni sus excrementos, tampoco se lavaban antes de comer y tenían numerosas mordeduras de los ratones en las manos. El paciente presentaba fiebre de 39,3 °C con una función pulmonar normal, pero la radiografía de tórax demostraba una neumonía sutil en el lado derecho. El paciente empezó a vomitar en el servicio de urgencias y se le ingresó. La neumonía progresó y el enfermo sufrió cada vez más hipoxia, hasta llegar a necesitar intubación y ventilación mecánica. Al día siguiente se le administró proteína C activada como prevención de la coagulación intravascular diseminada. El paciente siguió empeorando hasta fallecer al tercer día del ingreso. Las muestras de suero contenían anticuerpos IgM e IgG y ácido ribonucleico genómico (determinado mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) contra hantavirus y se identificaron antígenos víricos en el bazo. Aunque el hantavirus se hizo famoso por el brote del virus Sin Nombre de la región suroccidental de Estados Unidos en 1993, puede aparecer en cualquier situación en la que los pacientes entran en contacto con la orina y las heces de roedores portadores de estos virus. Se han descrito casos en 31 de los estados que conforman Estados Unidos.

Ig, inmunoglobulina.

Las **encefalitis** (p. ej., virus de La Crosse) aparecen súbitamente tras un período de incubación de aproximadamente 1 semana, y se manifiestan con fiebre, cefalea, letargo y vómitos. El 50% de los pacientes con encefalitis padece convulsiones, habitualmente al principio del proceso. También pueden observarse signos de meningitis. La enfermedad dura de 10 a 14 días. Solamente es mortal en menos del 1% de los pacientes, aunque puede dejar secuelas en forma de convulsiones hasta en el 20% de ellos.

Las **fiebres hemorrágicas,** como la fiebre del Valle del Rift, se caracterizan por hemorragias petequiales, equimosis, epistaxis, hematemesis, melena y hemorragias gingivales. Hasta la mitad de los pacientes con síntomas hemorrágicos puede morir. El **SPH** se da en el continente americano y es una enfermedad muy grave que se manifiesta con un pródromo de fiebre, síntomas gripales y mialgias, seguido rápidamente de edema pulmonar intersticial, insuficiencia respiratoria, *shock* y muerte a los pocos días. La fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) está presente en Europa y Asia, y, además de SPH, hay exantema petequial, enfermedad hemorrágica sistémica e insuficiencia renal.

Diagnóstico de laboratorio

La detección de ARN vírico mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) se ha convertido en el método aceptado de detección e identificación de bunyavirus. Los hantavirus, el virus Sin Nombre y el virus de Convict Creek se identificaron inicialmente por medio de RT-PCR utilizando cebadores con las secuencias características de los hantavirus.

El análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas puede detectar el antígeno en muestras clínicas de pacientes con viremia intensa (p. ej., fiebre del Valle del Rift, FHSR, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo) o en los mosquitos.

Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento específico para las infecciones provocadas por los virus incluidos en la familia Bunyaviridae. La enfermedad del ser humano se previene al evitar el contacto de las personas con el vector, ya sea un artrópodo o un mamífero. Los vectores artrópodos se controlan: 1) eliminando las condiciones de crecimiento del vector; 2) pulverizando con insecticidas; 3) instalando mosquiteras en puertas y ventanas; 4) llevando ropa protectora, y 5) controlando la infestación por garrapatas de los animales. El control de los roedores reduce al mínimo la transmisión de muchos virus, especialmente los que pertenecen al género hantavirus.

Arenavirus

Entre los arenavirus se encuentran los virus de la **coriomeningitis linfocitaria (CML)** y de la **fiebre hemorrágica,** como los virus de **Lassa, Junín y Machupo** (cuadro 53.4). Estos virus provocan infecciones persistentes en roedores específicos y se pueden transmitir al ser humano como **zoonosis.**

Cuadro 53.4 Características de los arenavirus

El virus tiene un virión con **envoltura,** con dos segmentos de genoma de **ARN negativo circular** (L, S). El virión tiene un **aspecto arenoso a causa de los ribosomas.**
El segmento S del genoma es de dos sentidos.
Las infecciones por arenavirus son zoonosis que provocan infecciones persistentes en los roedores.
La patogenia de las infecciones por arenavirus se atribuye en gran medida a la inmunopatogenia.

Estructura y replicación

Los arenavirus aparecen en las imágenes de microscopia electrónica como **virus pleomorfos con envoltura** (diámetro, 120 nm) que presentan un **aspecto arenoso** (el nombre deriva de la palabra griega ***arenosa***) debido a la presencia de los **ribosomas del virión.** Aunque son funcionales, los ribosomas no parecen tener ningún objetivo. Los viriones contienen una nucleocápside con **dos moléculas circulares monocatenarias de ARN** (S, 3.400 nucleótidos; L, 7.200 nucleótidos) y una transcriptasa. La cadena L es un ARN de sentido negativo que codifica una polimerasa. La cadena S codifica una nucleoproteína (proteína N) y glucoproteínas, aunque es **de doble sentido.** Mientras que el ARNm de la proteína N se transcribe directamente a partir de la cadena S de sentido doble, el ARNm de la glucoproteína se transcribe a partir de un molde completo de la cadena S. Al igual que en los togavirus, las glucoproteínas se elaboran como proteínas tardías tras la replicación del genoma. Los arenavirus se replican en el citoplasma y adquieren su envoltura al abandonar por gemación la membrana plasmática de la célula huésped.

Los arenavirus provocan con facilidad infecciones persistentes. Esto puede ser el resultado de la transcripción ineficaz de los genes de las glucoproteínas y, por tanto, de un ensamblaje deficiente de los viriones.

Estructura y replicación

Los arenavirus aparecen en las imágenes de microscopia electrónica como **virus pleomorfos con envoltura** (diámetro, 120 nm) que presentan un **aspecto arenoso** (el nombre deriva de la palabra griega ***arenosa***) debido a la presencia de los **ribosomas del virión.** Aunque son funcionales, los ribosomas no parecen tener ningún objetivo. Los viriones contienen una nucleocápside con **dos moléculas circulares monocatenarias de ARN** (S, 3.400 nucleótidos; L, 7.200 nucleótidos) y una transcriptasa. La cadena L es un ARN de sentido negativo que codifica una polimerasa. La cadena S codifica una nucleoproteína (proteína N) y glucoproteínas, aunque es **de doble sentido.** Mientras que el ARNm de la proteína N se transcribe directamente a partir de la cadena S de sentido doble, el ARNm de la glucoproteína se transcribe a partir de un molde completo de la cadena S. Al igual que en los togavirus, las glucoproteínas se elaboran como proteínas tardías tras la replicación del genoma. Los arenavirus se replican en el citoplasma y adquieren su envoltura al abandonar por gemación la membrana plasmática de la célula huésped.

Los arenavirus provocan con facilidad infecciones persistentes. Esto puede ser el resultado de la transcripción ineficaz de los genes de las glucoproteínas y, por tanto, de un ensamblaje deficiente de los viriones.

Patogenia

Los arenavirus son capaces de infectar los macrófagos, inducir la liberación de citocinas e interferón y producir daño celular y vascular. La destrucción tisular está significativamente exacerbada por los efectos citopatológicos inducidos por los linfocitos T. El período de incubación de las infecciones por arenavirus es de 10 a 14 días de promedio.

Epidemiología

La mayoría de los arenavirus, con excepción del virus causante de la CML, se encuentran en las zonas tropicales de África y Sudamérica. Al igual que los hantavirus, los arenavirus infectan específicamente a los roedores y son endémicos de sus hábitats. En estos animales es habitual una infección crónica asintomática que provoca la diseminación a lo largo de un período prolongado del virus en su saliva, orina y heces. El ser humano puede contraer la infección por inhalación de gotas respiratorias, consumo de alimentos contaminados o contacto con fómites. Generalmente, las mordeduras de animales no son un mecanismo de transmisión.

El virus que provoca la CML infecta a los hámsteres y los ratones domésticos *(Mus musculus)*. Se detectó en el 20% de los ratones en Washington D.C. (Estados Unidos). El virus de la fiebre de Lassa infecta a *Mastomys natalensis*, un roedor africano. El virus de la fiebre de Lassa se transmite de una persona a otra por contacto con las secreciones infectadas o con líquidos corporales, pero el virus que causa la CML u otras fiebres hemorrágicas rara vez se transmite de esta forma.

Durante los años 1999 y 2000, en California se detectaron tres casos de fiebre hemorrágica mortal que habían sido causados por el arenavirus Whitewater Arroyo. Normalmente, este virus se encuentra en la rata de bosque de cuello blanco, por lo que su aparición en el ser humano constituye una enfermedad reciente. Mediante un análisis RT-PCR especial se logró demostrar su asociación con la enfermedad.

Enfermedades clínicas

Coriomeningitis linfocitaria

El nombre de este virus, **virus de la coriomeningitis linfocitaria,** sugiere que la meningitis es un síntoma clínico típico, pero en realidad el virus de la CML por lo general provoca una enfermedad febril con mialgias seudogripales (cuadro 53.5). Se estima que solo alrededor del 10% de los individuos infectados progresa a la infección del sistema nervioso central. La afectación meníngea, si aparece, se inicia 10 días después de la fase inicial de la enfermedad, y la recuperación es completa. Los infiltrados mononucleares perivasculares pueden estar presentes en las neuronas de cualquier sección del cerebro y en las meninges de un paciente afectado.

Cuadro 53.5 Resumen clínico

Fiebre de Lassa: alrededor de 10 días después de su regreso tras haber visitado a su familia en Nigeria, un hombre de 47 años desarrolló síntomas seudogripales con una fiebre mayor de la esperada y malestar. La enfermedad empeoró de manera gradual y, tras 3 días de evolución, presentó dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, faringitis, encías sangrantes y comenzó a vomitar sangre. Presentó *shock* y posteriormente falleció.

Fiebre hemorrágica de Lassa y otras

La fiebre de Lassa, que es endémica de África Occidental, es la fiebre hemorrágica mejor conocida de las asociadas a los arenavirus. Sin embargo, otros microorganismos, como los virus de Junín y de Machupo, pueden provocar síndromes similares en los habitantes de Argentina y Bolivia, respectivamente.

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de fiebre, coagulopatía, petequias y, en algunos casos, hemorragias viscerales acompañadas de necrosis hepática y esplénica, aunque no de vasculitis. También se producen hemorragias y *shock*, y algunas veces se observan lesiones cardíacas y hepáticas. Al contrario que la CML, las fiebres hemorrágicas no provocan lesiones del sistema nervioso central. La faringitis, la diarrea y los vómitos pueden ser persistentes, especialmente en los pacientes con fiebre de Lassa. La mortalidad de la fiebre de Lassa puede alcanzar el 50%, y un porcentaje inferior en los sujetos infectados por otros arenavirus asociados a fiebres hemorrágicas. Un viaje reciente a una zona endémica puede sugerir el diagnóstico.

Diagnóstico de laboratorio

La infección por arenavirus suele diagnosticarse según los resultados serológicos y de muestras genómicas (RT-PCR). Estos virus son excesivamente peligrosos para su aislamiento. Las muestras de faringe pueden contener arenavirus; la orina es una posible fuente del virus de la fiebre de Lassa, pero no del virus de la CML. El riesgo de infección es notable para los trabajadores de los laboratorios que manipulan líquidos corporales. Por eso, si se sospecha el diagnóstico, se debe advertir al personal de laboratorio, y las muestras solo se pueden procesar en instalaciones especializadas en el aislamiento de microorganismos patógenos contagiosos **(de nivel 3 para el virus de la CML y de nivel 4 para el virus de la fiebre de Lassa y otros arenavirus).**

Tratamiento, prevención y control

El fármaco antiviral **ribavirina** presenta una actividad limitada contra los arenavirus y se puede utilizar para tratar la fiebre de Lassa. Sin embargo, por lo general los pacientes infectados con un arenavirus solamente disponen de tratamiento complementario.

Estas infecciones transmitidas por roedores se pueden prevenir al limitar el contacto con el vector. Por ejemplo, una mayor higiene para limitar el contacto con los ratones redujo la incidencia de la CML en Washington D.C. (Estados Unidos). En las zonas geográficas en las que aparece la fiebre hemorrágica, la captura de roedores y el almacenamiento cuidadoso de la comida puede reducir la exposición al virus.

La incidencia de los casos adquiridos en el laboratorio puede reducirse si las muestras remitidas para aislamiento de los arenavirus se procesan en instalaciones con un nivel 3 o 4 de bioseguridad, como mínimo, y no en los laboratorios de virología clínica habituales.

Bibliografía

Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2016: https://doi.org/10.1111/1469-0691.12291.

Bishop DHL, Shope RE. *Bunyaviridae*. New York: Plenum; 1979.

Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology. Fifth ed.* Cambridge, MA: Academic; 2017.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. Mosby: St Louis; 2004.

Gonzalez JP et al. *Arenaviruses. Curr Top Microbiol Inmunol.*, vol. 315. Berlin: Springer-Verlag; 2007:253–288.

Johnson RT. *Viral Infections of the Nervous System*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Kolakofsky D. *Bunyaviridae. Curr Top Microbiol Inmunol.*, vol. 169. Berlin: Springer-Verlag; 1991.

Oldstone MBA. *Arenaviruses I and II. Curr Top Microbiol Inmunol.*, vol. 262-263. Berlin: Springer-Verlag; 2002.

Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med.* 1999;50:531–545.

Schmaljohn CS, Nichol ST. *Hantaviruses. Curr Top Microbiol Inmunol.*, vol. 256. Berlin: Springer-Verlag; 2001.

Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. Academic: San Diego; 2007.

Tsai TF. Arboviral infections in the United States. *Infect Dis Clin North. Am.* 1991;5:73–102.

Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Eng J Med.* 2018;379:557–566 *http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1708714*.

Walter CT, Barr JN. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J Gen Virol.* 2011;92:2467–2484 *http://vir.sgmjournals.org/content/early/2011/08/22/vir.0.035105-0.full.pdf+html*.

Wrobel S. Serendipity, science, and a new hantavirus. *FASEB J.* 1995;9:1247–1254.

Páginas web

Ayoade FO. California encephalitis. http://emedicine.medscape.com/ article/234159-overview.

Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus. www.cdc.gov/hantavirus/index.html.

Centers for Disease Control and Prevention. Heartland virus. www.cdc.gov/ncezid/dvbd/heartland/index.html.

Centers for Disease Control and Prevention. La Crosse encephalitis. www.cdc.gov/lac/.

Centers for Disease Control and Prevention. Lassa fever. www.cdc.gov/ vhf/lassa/.

Centers for Disease Control and Prevention. Lymphocytic choriomeningitis (LCMV). www.cdc.gov/vhf/lcm/.

Gompf SG, Smith KM, Choe U. Arenaviruses. http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview.

Estudio de casos y preguntas

Una mujer de 58 años refirió síntomas gripales, cefalea intensa, rigidez de cuello y fotofobia. Se encontraba en un estado letárgico con fiebre moderada. La muestra de líquido cefalorraquídeo contenía 900 leucocitos/ml, la mayoría linfocitos, y virus de la CML. Se recuperó al cabo de 1 semana. Su domicilio estaba infestado de ratones comunes *(M. musculus)*.

1. ¿Cuáles eran los síntomas significativos de esta enfermedad?
2. ¿Cómo se transmitió el virus?
3. ¿Cuál es la respuesta inmunitaria más importante para controlar esta infección?

Una monitora de un campamento de verano de 15 años de Ohio (Estados Unidos) refirió cefaleas, náuseas y vómitos; tenía fiebre y rigidez en el cuello. Ingresó en un hospital, donde una punción lumbar con el consiguiente análisis de líquido cefalorraquídeo reveló la presencia de células inflamatorias. Al día siguiente estaba aletargada, pero al cabo de 4 o 5 días volvió al estado de alerta normal.

4. El médico sospechó que el agente etiológico era el virus de la encefalitis de La Crosse. ¿Qué claves apuntaban al virus de La Crosse?
5. ¿Qué otros agentes etiológicos se deberían considerar además en el diagnóstico diferencial?
6. ¿Cómo se infectó la paciente?
7. ¿Cómo se podría evitar la transmisión de este patógeno?
8. ¿Cómo podría el departamento de salud pública local determinar la prevalencia del virus de La Crosse en el entorno de un campamento de verano? ¿Qué muestras se deberían tomar y cómo se deberían analizar?

54: Retrovirus

Una mujer de 63 años sufre tuberculosis e infecciones bucales graves por *Candida*. Su concentración de linfocitos T CD4 era de 50/µl y se detectaron 200.000 copias del genoma del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/ml de sangre. Aunque la paciente es monógama, descubre que su marido no lo era.

1. ¿Qué tipo de células infecta el VIH? ¿Cómo afecta lo anterior a la respuesta inmunitaria de la paciente?
2. ¿Cómo se replica el virus?
3. ¿Qué otras infecciones oportunistas pueden afectar a esta paciente?
4. ¿Cuáles son los factores de riesgo de contraer esta infección?
5. ¿Cómo se detectó la infección por el VIH y cómo se siguió el cumplimiento del tratamiento?
6. ¿Cuál es el tratamiento de la infección por el VIH?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Retrovirus

Palabras clave

Transcriptasa inversa, integración, sincitios.
VIH: sida, CD4, correceptor de quimiocina, enfermedades oportunistas.
HTLV: leucemia, célula en flor, linfocito T CD4.

Biología, virulencia y enfermedad

- Virión: tamaño mediano, envoltura, nucleocápside, dos copias de genoma ARN (+).
- Los retrovirus simples poseen tres genes: *gag, pol, env.*
- Los retrovirus complejos (VIH, HTLV) poseen los genes *gag, pol, env* y otros genes importantes.
- Codifica ADN polimerasa dependiente de ARN (RT), se replica en el núcleo.
- El virión transporta enzimas: RT, integrasa y proteasa.
- Se replica por medio de ADN intermedio, el ADN viral se integra en el cromosoma del huésped.
- Produce sincitios.
- Incapacita y escapa del control inmunitario.
- Los oncornavirus pueden codificar oncogenes y presentan un período de latencia corto antes de aparecer cáncer.
- HTLV-1, sin oncogenes, período de latencia prolongado antes de aparecer leucemia.
- HTLV: leucemia linfocítica aguda de linfocitos T, paraparesia espástica tropical.
- VIH: infecta inicialmente macrófagos CD4/CCR5, células dendríticas y linfocitos T; la enfermedad inicial es una fase que recuerda a la mononucleosis, seguida de un período de latencia; el sida se presenta cuando la concentración de linfocitos T CD4 desciende de 200/µl.
- Retrovirus endógenos: integrados, representan aproximadamente el 8% del genoma humano.

Epidemiología

- Distribución mundial.
- Transmitido a través de la sangre y el semen.
- Grupos de alto riesgo: individuos promiscuos, usuarios de drogas por vía intravenosa, hijos de madres infectadas.

Diagnóstico

- RT-PCR, ELISA.

Tratamiento, prevención y control

- Tratamiento del VIH con análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa y otros fármacos antivirales.
- Prevención mediante cribado de los bancos de sangre, sexo seguro, profilaxis con antivirales, educación.

ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *HTLV*, virus linfótropo de linfocitos T humanos; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Es probable que los retrovirus conformen el grupo de virus más estudiado en el ámbito de la biología molecular. Estos virus son virus de **ácido ribonucleico (ARN) de cadena positiva, con envoltura,** con morfología y forma de replicación únicas. En 1970, Baltimore y Temin demostraron que los retrovirus codificaban una **polimerasa de ácido desoxirribonucleico (ADN) dependiente de ARN (transcriptasa inversa [RT])** y se replicaban mediante un intermediario de ADN. La copia de ADN del genoma vírico se integra en el cromosoma de la célula huésped para transformarse en un gen celular. Este descubrimiento, que mereció en 1975 el Premio Nobel para Baltimore, Temin y Dulbecco, contradecía el dogma central de la biología molecular, según el cual la información genética pasaba del ADN al ARN y, a continuación, a las proteínas.

El primer retrovirus aislado fue el virus del sarcoma de Rous, del que Peyton Rous demostró que provocaba tumores sólidos (sarcomas) en pollos. Al igual que la mayoría de los retrovirus, se comprobó que el virus del sarcoma de Rous tenía un abanico de huéspedes y especies muy limitado. Desde entonces se han aislado otros retrovirus que provocan cáncer en otras especies animales y se han clasificado como virus tumorales de ARN u **oncornavirus.** Muchos de estos virus alteran la proliferación celular al expresar análogos de los genes celulares que controlan el crecimiento **(oncogenes).** Sin embargo, hubo que esperar hasta 1981 para que Robert Gallo y cols. aislaran el virus linfótropo T humano 1 (HTLV-1) a partir de un individuo adulto con leucemia de linfocitos T, el cual constituyó el primer retrovirus humano aislado y relacionado con una enfermedad en el ser humano.

A finales de la década de 1970 y principios de la década de 1980, en Estados Unidos se observó que había un número inusual de hombres jóvenes homosexuales, haitianos, heroinómanos y hemofílicos (el grupo de riesgo inicial del «club de las 4 H») que fallecía debido a infecciones normalmente oportunistas y benignas. Sus síntomas definieron una enfermedad nueva, el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).** Sin embargo, tal como se conoce hoy en día, se ha comprobado que el sida no se limita a estos grupos, sino que puede afectar a cualquier sujeto que tenga contacto con el virus. Hoy en día existen aproximadamente 37 millones de hombres, mujeres y niños en todo el mundo que portan el virus que provoca el sida. Montagnier y cols. en París, y Gallo y cols. en Estados Unidos, informaron del aislamiento del virus de la inmunodeficiencia humana **(VIH-1)** en pacientes con linfadenopatía y sida. Después se aisló un virus estrechamente relacionado, denominado **VIH-2,** que sigue existiendo en África Occidental. Al parecer, el VIH fue adquirido por el ser humano a partir de chimpancés y después se ha extendido con rapidez en África y todo el mundo por una población cada vez más móvil. Aunque se trata de una enfermedad devastadora que no puede curarse por completo, el desarrollo de cócteles de fármacos antivirales (tratamiento antirretroviral de gran actividad) ha permitido que un gran número de pacientes infectados por el VIH lleve una vida normal.

Los **retrovirus endógenos,** los parásitos definitivos, están integrados, se transmiten verticalmente y pueden adoptar hasta el 8% del cromosoma humano. A pesar de que no producen viriones, pueden contribuir o influir sobre ciertas funciones corporales.

Los conocimientos acerca de los retrovirus han avanzado en paralelo a los descubrimientos de la biología molecular y la inmunología. A su vez, los retrovirus han proporcionado una herramienta esencial para la biología molecular, la enzima RT; asimismo, el estudio de los oncogenes víricos ha supuesto un medio para profundizar en nuestro conocimiento de la proliferación, la diferenciación y la oncogenia celulares.

Las tres subfamilias de retrovirus humanos son **Oncovirinae** (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5), **Lentivirinae** (VIH-1, VIH-2) y **Spumavirinae** (tabla 54.1). A pesar de que el primer retrovirus humano aislado fue un espumavirus, ninguno de ellos se ha podido relacionar con una enfermedad humana.

Tabla 54.1

Clasificación de los retrovirus

Subfamilia	Características	Ejemplos
Oncovirinae	Están asociados a cáncer y trastornos neurológicos	—
B	Tienen una nucleocápside excéntrica dentro de un virión maduro	Virus del tumor mamario de ratón
C	Tienen una nucleocápside central dentro de un virión maduro	Virus linfótropo T humano[a] (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5), virus del sarcoma de Rous (pollos)
D	Tienen una nucleocápside de forma cilíndrica	Virus del mono Mason-Pfizer
Lentivirinae	La enfermedad empieza lentamente, provoca trastornos neurológicos e inmunodepresión; son virus con una nucleocápside cilíndrica de tipo D	Virus de la inmunodeficiencia humana[a] (VIH-1, VIH-2), virus visna (oveja), virus de la artritis/encefalitis caprina (cabra)
Spumavirinae	No provocan un cuadro clínico conocido sino una citopatología vacuolada «espumosa» característica	Virus espumosos humanos[a]
RVEH	Secuencias de retrovirus integradas en el genoma humano	Virus de la placenta humana

RVEH, retrovirus endógenos humanos.

[a] También se clasifican como retrovirus complejos porque necesitan proteínas complementarias para replicarse.

Clasificación

Los retrovirus se clasifican en función de las enfermedades que provocan, el tropismo tisular y el abanico de organismos huéspedes, la morfología del virión y la complejidad genética (v. tabla 54.1). Entre los **oncovirus** se incluyen solamente los retrovirus que pueden **inmortalizar o transformar las células diana.** Estos virus también se clasifican según la morfología de su centro vírico y su cápside, como de tipo A, B, C o D, como puede observarse en las microfotografías electrónicas (fig. 54.1; v. tabla 54.1). Los **lentivirus son virus lentos asociados a enfermedades neurológicas e inmunosupresoras.** Los espumavirus, representados por un virus espumoso, provocan un efecto citopatológico peculiar, pero, como se ha señalado, no parecen causar ninguna enfermedad clínica.

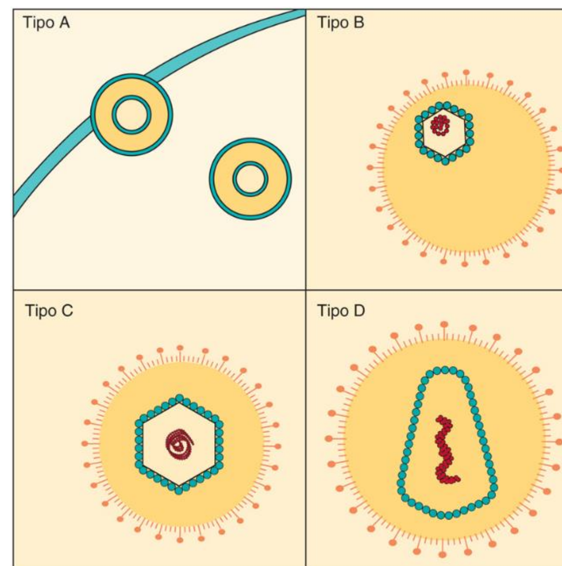


FIG. 54.1 Distinción morfológica de los retroviriones. Para clasificar los virus se recurre a la morfología y la posición del núcleo de la nucleocápside. Las partículas de tipo A son formas intracitoplasmáticas inmaduras que salen por gemación a través de la membrana plasmática para dar lugar a partículas maduras de los tipos B, C y D.

Estructura

Los retrovirus son virus de ARN aproximadamente esféricos, dotados de envoltura y con un diámetro comprendido entre 80 y 120 nm (fig. 54.2 y cuadro 54.1). La envoltura contiene glucoproteínas víricas y se adquiere por gemación a través de la membrana plasmática. La **envoltura rodea una cápside que contiene dos copias idénticas del genoma de ARN de cadena positiva** dentro de un centro vírico denso a los electrones. El virión también contiene entre 10 y 50 copias **de las enzimas RT e integrasa** y **dos ARN celulares de transferencia (ARNt).** Estos ARNt emparejan sus bases con cada copia del genoma para ser usados como cebadores por la RT. La morfología del centro vírico varía en los distintos virus, lo que se utiliza para clasificar los retrovirus (v. fig. 54.1). El centro vírico del virión del VIH remeda un cono truncado (fig. 54.3).

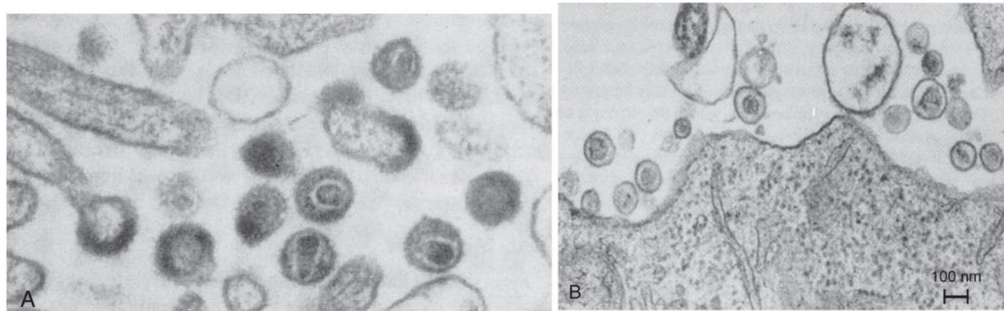


FIG. 54.2 Imágenes de microscopio electrónico de dos retrovirus. (A) VIH. Obsérvese la nucleocápside en forma de cono en el interior de algunos de los viriones. (B) Virus linfótropo T humano. Adviértase la morfología de tipo C caracterizada por una nucleocápside simétrica central. (De Belshe, R.B., 1991. *Textbook of Human Virology,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

Cuadro 54.1 Características propias de los retrovirus

El virus tiene un virión esférico con **envoltura,** con un diámetro de 80 a 120 nm, que contiene una cápside con **dos** copias del genoma de **ARN de cadena positiva** (de aproximadamente 9 kilobases en el VIH y el virus linfótropo T humano).
En el interior del virión hay una ADN polimerasa dependiente de ARN **(transcriptasa inversa)**, dos copias de ARNt y enzimas proteasas e integrasas.
El receptor del virus es el determinante inicial del tropismo tisular.
La replicación se realiza a través de un intermediario de ADN, denominado *provirus.*
El provirus **se integra** al azar en el cromosoma de la célula huésped y se transforma en un gen celular.

La transcripción del genoma está regulada por la interacción de los factores de transcripción de la célula huésped con los elementos promotores y estimulantes de la fracción larga terminal de repetición del genoma.
Los **retrovirus simples** codifican genes *gag, pol* y *env.* Los **virus complejos** también codifican genes accesorios (p. ej., *tat, rev, nef, vif* y *vpu* en el caso del VIH).
El virus se ensambla y sale por gemación a través de la membrana plasmática.
La génesis final del VIH *requiere* una escisión proteica de los polipéptidos Gag y Gag-Pol tras la adquisición de envoltura.

ARNt, ARN de transferencia.

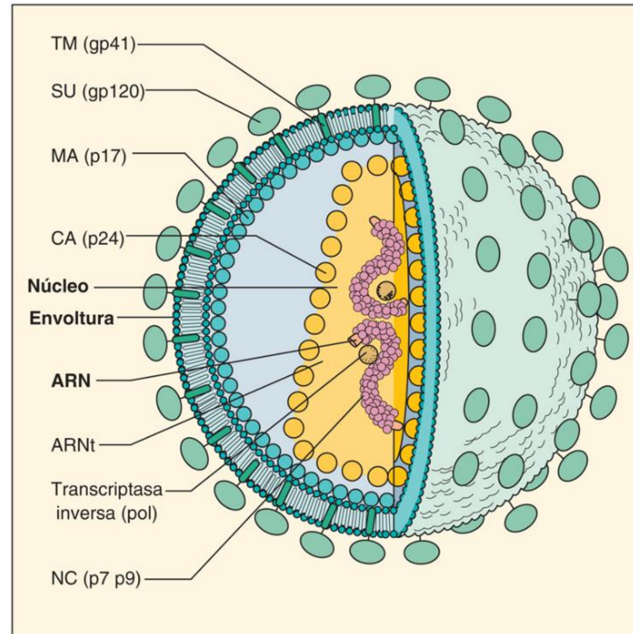


FIG. 54.3 Sección transversal del VIH. Los viriones con envoltura contienen dos cadenas idénticas de ácido ribonucleico *(ARN),* una ARN polimerasa, una integrasa y dos ARN de transferencia *(ARNt)* con las bases emparejadas con el genoma del centro proteico. Este está rodeado por proteínas y por una bicapa de lípidos. Las puntas de la envoltura son la glucoproteína de adhesión *(gp)* 120 y la proteína de fusión gp41. *CA,* cápside; *MA,* matriz; *NC,* nucleocápside; *SU,* componente de superficie; *TM,* componente transmembrana de la glucoproteína de la envoltura. (Modificada de Gallo, R.C., Montagnier, L., 1988. AIDS in 1988. *Sci Am* 259:41-48. Copyright George Kelvin.)

El genoma de los **retrovirus simples** *se compone de tres genes principales que codifican poliproteínas* para las siguientes proteínas enzimáticas y estructurales del virus: **Gag** (antígeno específico de grupo, *proteínas de cápside, matriz y unión a ácidos nucleicos*), **Pol** (*polimerasa, proteasa* e *integrasa*) y **Env** (envoltura, *glucoproteínas*) (fig. 54.4 y tabla 54.2). En cada extremo del genoma existen unas **extensas secuencias de repeticiones terminales (LTR).** Las secuencias LTR contienen secuencias promotoras, potenciadoras y otras secuencias genéticas utilizadas para generar distintos factores de transcripción celular. Los virus oncogénicos también pueden contener un **oncogén** favorecedor del crecimiento. Los **retrovirus complejos,** como el HTLV, el VIH y otros lentivirus, expresan proteínas tempranas y tardías y codifican varias proteínas potenciadoras de la virulencia que requieren un proceso de transcripción más complejo (corte y empalme) que los retrovirus simples. A pesar de que el genoma se asemeja a un ARN mensajero (ARNm), a diferencia del genoma de los picornavirus, no es infeccioso debido a que, para la replicación, son necesarias la RT y la integrasa contenidas en el virión.

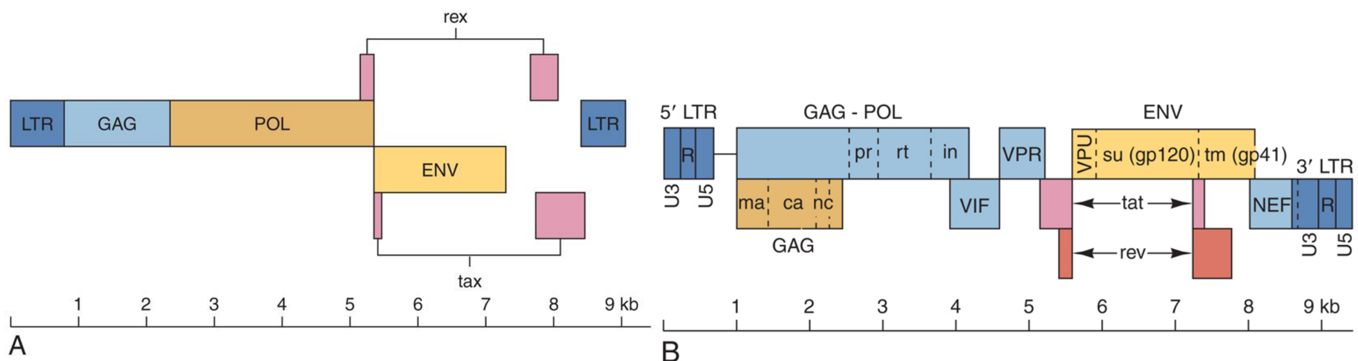


FIG. 54.4 Estructura genómica de los retrovirus humanos. (A) Virus linfótropo T humano (HTLV-1). El gen *pX* incluye secuencias para tax, rex, p12, p13, p30 y HBZ. (B) VIH-1. Los genes están definidos en la tabla 54.2 y en la figura 54.3. A diferencia de otros genes de estos virus, la producción del ARN mensajero de *tax* y *rex* (HTLV-1) y *tat* y *rev* (VIH) exige la escisión de dos unidades de intrón. El VIH-2 tiene un mapa genómico similar, pero tiene un gen *vpx,* y no un gen *vpu. ENV,* gen de la glucoproteína de la envoltura; *GAG,* gen de grupo antigénico; *LTR,* repeticiones terminales largas; *POL,* gen de la polimerasa. Nomenclatura proteica del VIH: *ca,* proteína de la cápside; *in,* integrasa; *ma,* proteína de la matriz; *nc,* proteína de la nucleocápside; *pr,* proteasa; *rt,* transcriptasa inversa; *su,* componente de la glucoproteína de superficie; *tm,* componente de la glucoproteína de transmembrana. (Modificada de Belshe, R.B., 1991. *Textbook of Human Virology,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.)

Tabla 54.2

Genes de los retrovirus y su función

Gen	Virus	Función
gag	Todos	Antígeno específico de grupo: proteínas de la cápside y del núcleo
int	Todos	Integrasa
pol	Todos	Polimerasa: transcriptasa inversa, proteasa, integrasa
pro	Todos	Proteasa
env	Todos	Envoltura: glucoproteínas
pX	HTLV	Secuencia que contiene tax, rex, p12, p13, p30 y HBZ: facilitan la infección vírica persistente del huésped
hbz	HTLV	Regulador de tax, favorece la proliferación celular
tax	HTLV	Transactivación de genes víricos y celulares
tat	VIH-1	Transactivación de genes víricos y celulares
rex	HTLV	Regulación de la escisión del ARN y promoción de su salida al citoplasma
rev	VIH-1	Regulación de la escisión del ARN y promoción de su salida al citoplasma
nef	VIH-1	Disminuye los CD4 de la superficie celular; facilita la activación de los linfocitos T, progresión hacia el sida (esencial)
vif	VIH-1	Capacidad de infección del virus, promociona su ensamblaje, inhibe una proteína antivírica celular
vpu	VIH-1	Facilita el ensamblaje y la liberación del virión, induce degradación de CD4
vpr (*vpx* [a])	VIH-1	Transporte de ADN complementario al núcleo, detención del crecimiento celular; facilita la replicación en macrófagos
LTR	Todos	Elementos promotores y estimulantes

HTLV, virus linfótropo T humano; *LTR,* repetición terminal larga (secuencia); *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

[a] Solo en el VIH-2.

Las glucoproteínas víricas se producen por escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el gen *env*. El tamaño de las glucoproteínas difiere en cada grupo de virus. Por ejemplo, la (glucoproteína) gp62 del HTLV-1 se escinde en gp46 y p21, y la *gp160 del VIH se escinde en gp41 y gp120*. Estas glucoproteínas forman unas puntas de trímero semejantes a pirulíes que son visibles en la superficie del virión. La glucoproteína mayor del VIH (gp120), que se une a los receptores de la superficie celular, determina inicialmente el tropismo tisular del virus y es reconocida por el anticuerpo neutralizante. La glucoproteína menor (en el VIH la gp41) constituye el «palo del pirulí» y estimula la fusión de una célula con otra. La gp120 del VIH está intensamente glucosilada, *su antigenicidad puede cambiar y su especificidad de receptor puede variar debido a mutaciones que tienen lugar durante la infección crónica por el VIH*. Estos factores impiden que los anticuerpos sean capaces de eliminar el virus.

Replicación

La replicación del VIH servirá de ejemplo para los otros retrovirus, mientras no se especifique lo contrario. La infección empieza con la unión de las puntas de glucoproteína vírica (trímero de moléculas de gp120 y gp41) al receptor primario, la **proteína CD4**, y a continuación a un segundo receptor, un receptor de quimiocinas acoplado a la proteína G transmembrana 7 (fig. 54.5). *La unión a estos receptores es el determinante inicial y principal del tropismo tisular y del rango de huéspedes de un retrovirus*. El correceptor empleado en la infección inicial por el VIH es el **CCR5,** que se expresa en **células mieloides y periféricas, activadas, de memoria central, intestinales y otros subtipos de linfocitos T CD4 (macrófagos, virus [M]-trópico).** Posteriormente, durante la infección crónica de un individuo, el gen *env* muta de modo que la gp120 se une a un receptor de quimiocinas distinto **(CXCR4),** que se expresa principalmente en los linfocitos T **(virus T-trópico)** (fig. 54.6). La unión al receptor de quimiocinas activa la célula y pone en contacto la envoltura vírica y la membrana plasmática de la célula y hace posible que gp41 interaccione y favorezca la fusión de ambas membranas. La unión a CCR5 y la fusión mediada por gp41 son pasos diana de los fármacos antivirales. El VIH también se puede unir a una molécula de adhesión celular, la integrina α-4 β-7 (conocida también como VLA-4 [antígeno muy tardío-4] y el receptor intestinal de linfocitos T), y a la molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas-3 no integrina (DC-SIGN) presente en las células dendríticas y de otro tipo.

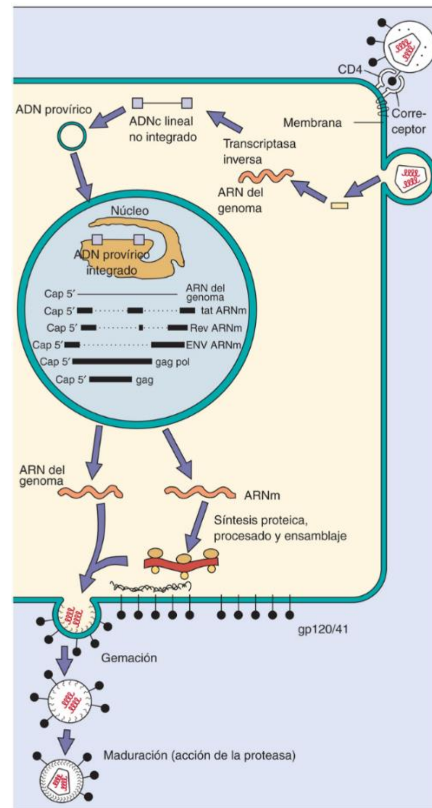


FIG. 54.5 Ciclo vital del VIH. El VIH se une a los receptores CD4 y correceptores de quimiocina, y entra por fusión. El genoma se somete a un proceso de transcripción inversa para formar ácido desoxirribonucleico *(ADN)* en el citoplasma, penetra en el núcleo y se integra en el ADN del núcleo. La transcripción y la traducción del genoma se realizan como un gen celular de forma similar a la del virus linfótropo T humano (v. fig. 54.7). El virus se ensambla en la membrana plasmática y madura después de salir por gemación de la célula. *ADNc,* ADN complementario; *ARNm,* ácido ribonucleico mensajero. (Modificada de Fauci, A.S., 1988. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 239:617-542.)

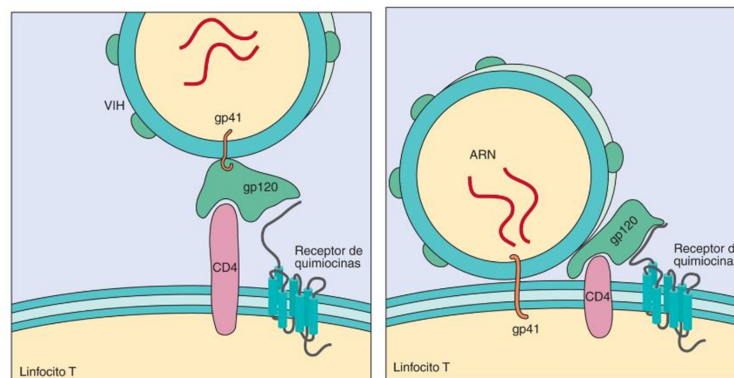


FIG. 54.6 Unión del virus de la inmunodeficiencia humana *(VIH)* a su célula diana. El receptor de quimiocinas CCR5 es un correceptor con CD4 durante la infección inicial de un individuo, y tras la mutación del gen *env,* también se utiliza el receptor CXCR4. *ARN,* ácido ribonucleico. (Modificada de Balter, M., 1996. New hope in HIV disease. *Science* 274:1988.)

Cuando el genoma se libera en el citoplasma, se inicia la fase precoz de la replicación. La RT codificada por el gen *pol* utiliza el ARNt del virión como cebador para sintetizar un ADN **complementario (ADNc)** de cadena negativa. La RT actúa, igualmente, como una ribonucleasa H, degrada el genoma de ARN y luego sintetiza la cadena positiva de ADN (fig. 54.7). La RT constituye el principal objetivo de los fármacos antirretrovirales. Durante la síntesis del ADN del virión **(provirus)** se duplican las secuencias de cada extremo del genoma (U3 y U5), lo que introduce LTR en ambos extremos. Este proceso crea las secuencias necesarias para la integración, *además de crear secuencias potenciadoras y promotoras en el interior de la LTR para la regulación de la transcripción*. La copia de ADN del genoma es de mayor longitud que el ARN original.

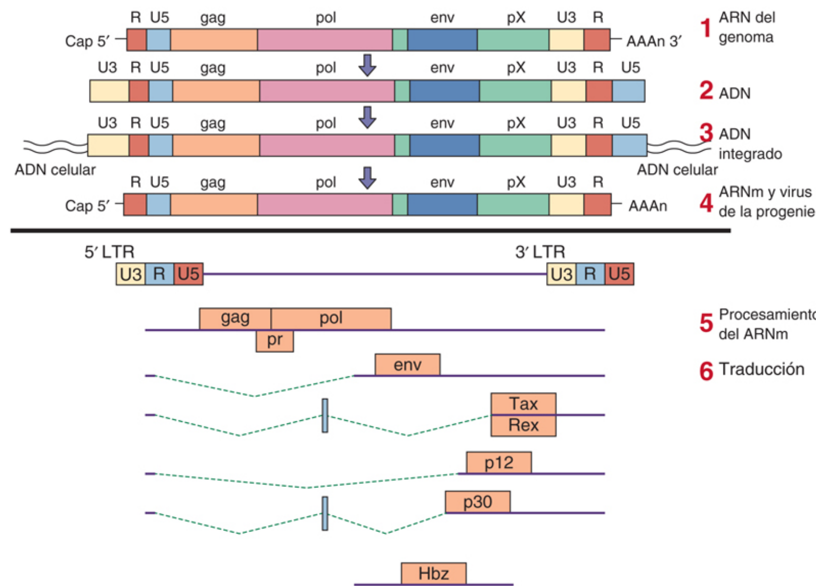


FIG. 54.7 Transcripción y traducción del virus linfótropo T humano. (Para el VIH se utiliza un abordaje similar, pero más complejo.) *(1)* El ácido ribonucleico *(ARN)* genómico sufre un proceso de transcripción inversa, *(2)* adopta una configuración circular y *(3)* es integrado en la cromatina del huésped. A partir de este ARN se procesan *(4)* un ARN de longitud completa y *(5)* ARN mensajeros *(ARNm)* individuales. El ARNm de los genes *tax, rex* y *p30* requiere la escisión de dos secuencias de las secuencias *gag-pol* y *env*. Los otros ARNm, incluido el ARNm del gen *env,* requieren la escisión de una secuencia. *(6)* La traducción de estos ARNm produce poliproteínas, que son escindidas posteriormente. *AAAn,* poliadenilato. Nomenclatura genética: *env,* gen de la glucoproteína de envoltura; *gag,* gen de antígeno de grupo; *pol,* polimerasa; *pr,* proteasa; *rex,* regulador del proceso de corte y empalme; *tax,* transactivador. Nomenclatura proteica: *C,* grupo carboxilo terminal del péptido; *CA,* cápside; *MA,* matriz; *N,* amina terminal; *NC,* nucleocápside; *PR,* proteasa; *SU,* componente de superficie; *TM,* componente de transmembrana de la glucoproteína de envoltura. Prefijos: *gp,* glucoproteína; *gPr,* poliproteína precursora glucosilada; *p,* proteína; *PR,* poliproteína precursora. (Modificada de Kannian, P., Green, P.L., 2010. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): molecular biology and oncogenesis. *Viruses* 2[9]:2037-2077.)

La RT es muy propensa a cometer errores. Por ejemplo, la tasa de error de la RT del VIH es de 1 por cada 2.000 pares de bases, o aproximadamente de cinco errores por genoma (VIH, 9.000 pares de bases), lo que equivale a, como mínimo, un error de imprenta por cada página de esta obra, pero diferentes errores en cada libro. Esta inestabilidad genética del VIH es la responsable de la aparición de nuevas cepas del virus durante la evolución de la enfermedad en una persona, una propiedad que puede alterar la patogenia del virus y favorecer la resistencia a los antivirales o la elusión de las defensas inmunitarias.

A diferencia de otros retrovirus, el ADNc bicatenario del VIH y de otros lentivirus puede penetrar en el núcleo a través de poros nucleares de los linfocitos T en reposo. Otros retrovirus precisan la disolución de la envoltura nuclear durante la división celular. El ADNc bicatenario se inserta en el cromosoma del huésped con ayuda de una enzima codificada por el virus y transportada por el virión, la **integrasa.** La integración requiere la proliferación celular, aunque el ADNc del VIH y otros lentivirus puede permanecer en el núcleo y el citoplasma en una forma circular no integrada de ADN hasta que la célula esté activada. La integrasa es una de las dianas de los fármacos antivirales.

Una vez integrado, comienza la fase tardía y el ADN vírico (el **provirus**) es transcrito como un gen celular por parte de la ARN polimerasa II de la célula huésped. La transcripción del genoma produce un ARN de longitud total que, en el caso de los retrovirus simples, se procesa para producir moléculas de ARNm que contienen las secuencias *gag, gag-pol* o *env*. Los transcritos del genoma completo también se pueden ensamblar en nuevos viriones.

Puesto que el provirus actúa como un gen celular, su replicación dependerá de la magnitud de la metilación del ADN vírico, de la tasa de crecimiento celular y, sobre todo, de la capacidad de la célula para reconocer las secuencias potenciadoras y promotoras codificadas en la región LTR. La estimulación de la célula por citocinas o mitógenos producidos como respuesta a otras infecciones genera factores de transcripción que se unen a la LTR y son necesarios para que se pueda activar la transcripción del genoma integrado del VIH. En el caso de otros retrovirus que codifican oncogenes víricos, estas proteínas estimulan la proliferación celular y la transcripción, y por tanto la replicación vírica. *La capacidad de una célula de transcribir los genomas retrovíricos es también un determinante importante del tropismo tisular y del abanico de organismos huéspedes del virus.*

El HTLV y el VIH son **retrovirus complejos** y sufren dos fases de la transcripción. Durante la fase temprana, el HTLV-1 expresa dos proteínas, **Tax** y **Rex,** que regulan la replicación vírica. A diferencia de otros ARNm víricos, el ARNm de Tax y Rex requiere más de un proceso de corte y empalme. El gen *rex* codifica dos proteínas que se unen a una estructura del ARNm vírico para impedir otros pasos de corte y empalme y estimular el transporte del ARNm hacia el citoplasma. El ARNm de *tax/rex* sometido a un doble proceso de corte y empalme se expresa en una etapa más temprana (baja concentración de Rex), mientras que las proteínas estructurales se expresan en una fase más tardía (elevada concentración de Rex). En una fase avanzada de la infección, Rex estimula selectivamente la expresión de los genes estructurales sometidos a un único proceso de corte y empalme, los cuales se necesitan en grandes cantidades. La proteína tax es un **activador de la transcripción** y estimula la transcripción del genoma vírico a partir de la secuencia genética promotora de la 5′ LTR. La tax también activa otros genes, como los de la interleucina (IL) 2, la IL-3, el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos y el receptor de IL-2. La activación de estos genes estimula el crecimiento del linfocito T infectado, lo que favorece la replicación vírica.

La replicación del VIH está regulada hasta por seis **productos genéticos «accesorios»** (v. tabla 54.2). La proteína **Tat,** al igual que la Tax, es un transactivador de la transcripción de los genes víricos y celulares. La proteína **Rev** actúa de manera semejante a la proteína Rex para regular y promover el transporte de ARNm vírico hacia el citoplasma. La proteína **Nef** reduce la expresión del CD4 de la superficie celular y las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC I), altera las rutas de señalización de los linfocitos T, regula la citotoxicidad del virus y es necesaria para mantener una carga vírica elevada. *La proteína Nef desempeña una función clave para que la infección progrese hasta el sida.* La proteína **Vif** estimula el ensamblaje y la maduración, y se une a una proteína celular antivírica (APOBEC-3G) con el fin de impedir que origine hipermutaciones en el ADNc y lo inactive, y favorezca la replicación del virus en células mieloides y de otro tipo. La **proteína Vpu** reduce la expresión del CD4 de la superficie celular y estimula la liberación del virión. La **proteína Vpr** (Vpx en el VIH-2) desempeña un papel destacado en el transporte del ADNc hacia el núcleo. La proteína Vpr también detiene el ciclo celular en la fase G2, lo cual podría constituir la fase óptima para la replicación del VIH. La proteína Vpx facilita la replicación del virus en las células dendríticas y los macrófagos. Curiosamente, esto facilita la presentación de antígenos en los antígenos del MHC I, lo que favorece la producción de linfocitos T CD8 citotóxicos, y puede limitar la progresión de la enfermedad causada por el VIH-2.

Las proteínas traducidas a partir de los ARNm *gag, gag-pol* y *env* se sintetizan como poliproteínas y después se escinden para dar lugar a las proteínas funcionales (v. fig. 54.7). Las glucoproteínas víricas se sintetizan, glucosilan y procesan en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. Después, estas glucoproteínas se degradan, se asocian para formar los trímeros y migran hacia la membrana plasmática.

A las poliproteínas Gag y Gag-Pol se les añade un grupo acilo y a continuación se unen a la membrana plasmática que contiene la glucoproteína de la envoltura. La asociación de dos copias del genoma a moléculas celulares de ARNt estimula la salida del virión por gemación.

La adquisición de la envoltura y la liberación de retrovirus tienen lugar en la superficie celular. La envoltura del VIH capta las proteínas celulares, incluidas las moléculas del MHC, cuando se liberan por gemación. Tras la adquisición de su envoltura y la liberación de la célula, la proteasa vírica degrada las poliproteínas Gag y Gag-Pol para producir la RT y formar el centro del virión, lo que garantiza la inclusión de estos componentes en el virión. La actividad proteasa es necesaria para la producción de viriones infecciosos y es un objetivo de los fármacos antivirales.

La replicación y la gemación de los retrovirus no implican necesariamente la destrucción de la célula. El VIH también se puede transmitir de una célula a otra mediante la producción de células gigantes multinucleadas o sincitios. Los sincitios son frágiles y su formación estimula la actividad citolítica del virus.

Virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH-1 posee cuatro genotipos que se denominan M (*main* o principal), N, O y P. La mayoría de los VIH-1 son del subtipo M, que a su vez se subdivide en 11 subtipos o clados, designados de la A a la K (para el VIH-2, de la A a la F). Los nombres se asignan en función de diferencias en la secuencia de los genes *env* (diferencia del 7-12%) y *gag,* y esto determina la antigenicidad y el reconocimiento inmunitario de las gp120 y las proteínas de la cápside de estos virus.

Patogenia e inmunidad

El principal determinante de la patogenia y la enfermedad provocada por el VIH es el **tropismo del virus por las células mieloides y los linfocitos T que expresan CD4** (fig. 54.8 y cuadro 54.2). La inmunodepresión inducida por el VIH (sida) provoca una reducción del número de los linfocitos T CD4 que diezma la capacidad para activar y controlar las respuestas innatas e inmunitarias.

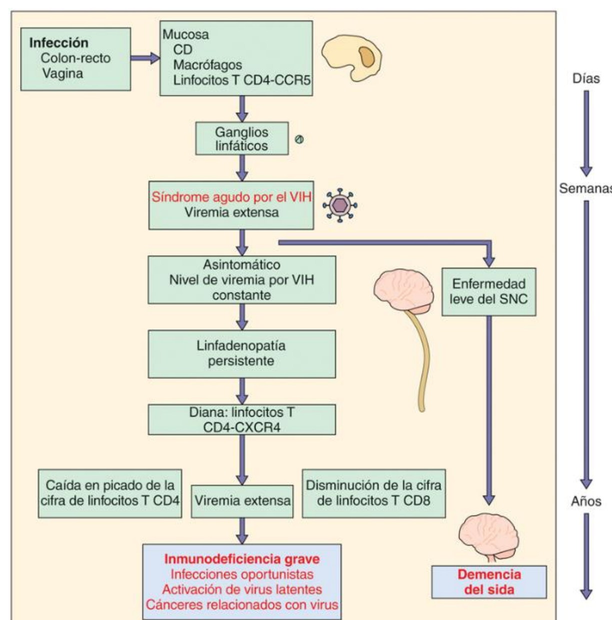


FIG. 54.8 Patogenia del virus de la inmunodeficiencia humana *(VIH)*. El VIH provoca una infección lítica y latente de los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos T CD4 y altera la función de las neuronas. Los resultados de estas acciones son inmunodeficiencia y demencia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida *(sida)*. *SNC,* sistema nervioso central. (Modificada de Fauci, A.S., 1988. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 239:617-542.)

Cuadro 54.2 Mecanismos patogénicos del virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH infecta principalmente linfocitos T CD4 y células de la estirpe mieloide (p. ej., monocitos, macrófagos, macrófagos alveolares del pulmón, células dendríticas y células de la microglía del cerebro).
El virus muta durante la infección crónica, y su tropismo cambia de la estirpe mieloide/linfocitos T a los linfocitos T, en función de la preferencia de los correceptores.
El virus provoca la infección lítica de los linfocitos T CD4 permisivos activados e induce la destrucción por un mecanismo parecido a la apoptosis de los linfocitos T CD4 no permisivos.
El virus produce una infección persistente productiva de bajo nivel y una infección latente de células de la estirpe mieloide y de los linfocitos T de memoria.
El virus provoca la formación de sincitios en células que expresan grandes cantidades de antígeno CD4 (linfocitos T) con la subsiguiente lisis de las células.
El virus altera la función de los linfocitos T, las células dendríticas y los macrófagos.
El virus reduce el recuento de linfocitos T CD4 y la activación por parte de los linfocitos T cooperadores de los linfocitos T CD8, los macrófagos y otras funciones celulares.
El número de linfocitos T CD8 y la función de los macrófagos se reducen.
Las células microgliales infectadas alteran la función neuronal.

Durante la transmisión sexual, el VIH infecta una superficie mucosa, penetra en ella e infecta con rapidez las células del tejido linfoide asociado a las mucosas, incluido el intestino. Los estadios iniciales de la infección vienen mediados por los virus M-trópicos, que se unen a CD4 y al receptor de quimiocinas CCR5 de las células dendríticas y otras células de la estirpe monocitos-macrófagos y también a los linfocitos T de memoria, TH1, la mayoría de los linfocitos T asociados al intestino y otros CD4. Los individuos con una deficiencia del receptor CCR5 también son resistentes a la infección por el VIH y la unión a CCR5 es una diana para un fármaco antiviral. La mutación delta 32 del CCR5 que evita la expresión en la superficie de este correceptor es prevalente en la población del norte de Europa (el 1% son homocigotos y del 10 al 15% son heterocigotos para la mutación).

En el tejido linfoide intestinal se produce una depleción rápida de linfocitos T CD4, ya que las dianas son CCR5 o los linfocitos T CD4 que expresan integrina α-4 β-7. La depleción de la población de linfocitos T CD4 intestinales produce una grave disfunción de la regulación inmunitaria de la flora intestinal normal y del mantenimiento del epitelio de la mucosa intestinal, lo que da lugar a trasudación y diarrea.

Los macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos T de memoria y las células pluripotenciales hematopoyéticas se infectan de forma persistente por el VIH y son los principales reservorios y medios de distribución del virus (caballo de Troya). El VIH se puede ligar a la molécula de lectina DC-SIGN y permanecer en la superficie de las células dendríticas (incluidas las células dendríticas foliculares). Los linfocitos T CD4 pueden infectarse con el VIH unido a células o mediante transmisión intercelular del virus al unirse a células dendríticas. En las fases tardías de la progresión de la enfermedad, en algunos de los virus se produce una mutación del gen *env* de la gp120, lo que desplaza el tropismo del virus desde M-trópico (R5) a T-trópico (virus X4). La gp120 del virus T-trópico se liga a CD4 y el receptor para quimiocinas CXCR4. Algunos virus pueden emplear ambos receptores (virus R5X4), lo que expande el rango de dianas del virus hasta incluir a casi todos los linfocitos T CD4.

La destrucción de linfocitos T CD4 puede deberse a una citólisis inducida de forma directa por el VIH (incluida la formación de sincitios) y a una citólisis inmunitaria mediada por los linfocitos T citotóxicos, pero cantidades importantes de linfocitos T en reposo no permisivos cometen un tipo de suicidio celular inflamatorio (piroptosis) inducido por la presencia de grandes cantidades de copias no integradas de ADN circular del genoma. La piroptosis es una forma inflamatoria de muerte celular que puede atraer a más linfocitos T inactivados al sitio, que serán infectados y también serán destruidos por la piroptosis.

La evolución de la infección por el VIH discurre de manera paralela a la reducción del número de linfocitos T CD4 y la cantidad de virus en sangre (fig. 54.9). Poco después de la infección, el VIH infecta y agota los linfocitos T CD4 intestinales que expresan CCR5. Durante la fase aguda de la infección se registra un importante aumento de la producción de virus (10^7 partículas por mililitro de plasma). La proliferación de los linfocitos T en respuesta a la presentación de antígenos por las células infectadas, como las células dendríticas, los macrófagos e incluso los linfocitos T CD4 activados, favorece un **síndrome semejante a la mononucleosis.** Los linfocitos T CD8 destruyen muchas células infectadas y limitan la producción de virus. Las concentraciones de virus en sangre disminuyen y el paciente se encuentra asintomático (período de latencia), pero los virus se siguen replicando en los ganglios linfáticos, y producen alteraciones estructurales y funcionales y la concentración de linfocitos T CD4 sigue disminuyendo. En una fase más avanzada de la enfermedad, las concentraciones de CD4 disminuyen hasta el punto de no poder mantener la acción antiviral de los linfocitos T CD8, por lo que las concentraciones de virus en sangre se incrementan de manera importante, los virus T-trópicos aumentan, la cifra de linfocitos T CD4 disminuye con mayor rapidez, la estructura de los ganglios linfáticos es destruida y el paciente queda inmunodeprimido.

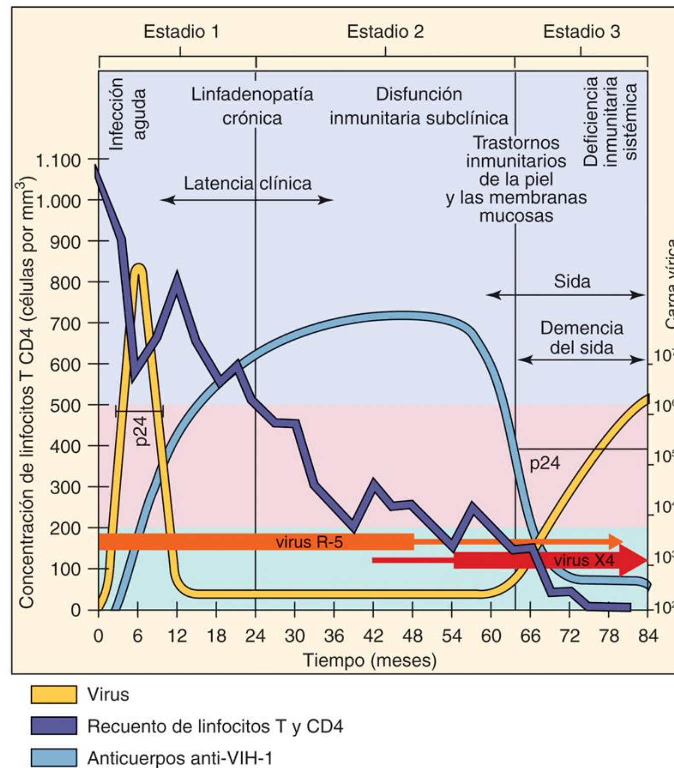


FIG. 54.9 Evolución cronológica y estadios de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana *(VIH)*. Tras los síntomas iniciales semejantes a los de una mononucleosis sigue un período de latencia clínica prolongado. La infección inicial se produce por el virus R5-M-trópico y, después de la mutación, por el virus X4-T-trópico. La reducción progresiva del número de linfocitos T CD4, incluso durante el período de latencia, permite que aparezcan infecciones oportunistas. Los estadios de la infección por el VIH están definidos por la concentración de linfocitos T CD4 y la aparición de enfermedades oportunistas. El VIH se puede detectar por la presencia de p24, del genoma del VIH o de anticuerpos contra el virus. (Modificada de Redfield, R.R., Burke, D.S., 1988. HIV infection: the clinical picture. *Sci Am* 259:90-98; actualizado en 1996.)

El papel principal de los linfocitos T CD4 cooperadores en el inicio y el control de las respuestas innatas e inmunitarias queda subrayado por la aparición de infecciones oportunistas tras la infección por el VIH (fig. 54.10). Los linfocitos T CD4 activados desencadenan las respuestas inmunitarias al segregar las citocinas necesarias para la activación de las células epiteliales, los neutrófilos, los macrófagos, otros linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citotóxicos naturales. Las respuestas de los linfocitos CD4 TH17 que activan los neutrófilos y protegen el mucoepitelio son las primeras en desaparecer (CD4 < 500/µl), lo que aumenta la propensión a sufrir infecciones bacterianas y fúngicas. A medida que disminuyen las cifras de linfocitos T CD4 (recuentos de linfocitos T CD4 < 200/µl), las respuestas TH1 se reducen y no pueden activar la cantidad suficiente de linfocitos T CD8 y de macrófagos para controlar infecciones nuevas por bacterias intracelulares y virus latentes (p. ej., la leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP] asociada a poliomavirus JC o virus del herpes, cánceres asociados al virus de Epstein-Barr [VEB] y al virus del herpes humano 8 [VHH-8] [linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, sarcoma de Kaposi]).

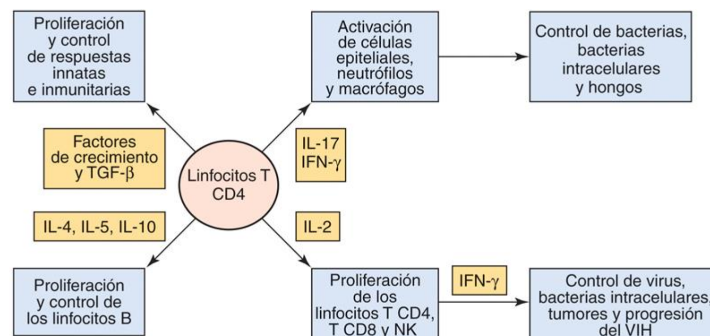


FIG. 54.10 Los linfocitos T CD4 tienen un papel fundamental en la activación y la regulación de la respuesta inmunitaria mediada por células, en especial contra los patógenos intracelulares. La pérdida de linfocitos T CD4 inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana *(VIH)* provoca una pérdida de las funciones activadas y reguladas por las citocinas indicadas. *IFN,* interferón; *IL,* interleucina; *NK,* citolíticos; *TGF-β,* factor transformador del crecimiento β.

Además de inmunodepresión, el VIH también puede provocar diversas anomalías neurológicas. Las células de la microglía y los macrófagos son los tipos celulares infectados de modo predominante por el VIH en el cerebro. Los monocitos y las células de la microglía infectadas liberan sustancias neurotóxicas o factores quimiotácticos que estimulan las respuestas inflamatorias y la muerte de neuronas en el cerebro. La inmunodepresión también aumenta el riesgo de sufrir infecciones oportunistas en el cerebro.

La respuesta innata e inmunitaria trata de controlar la infección vírica, pero también contribuye a la patogenia. Las células infectadas poseen enzimas que limitan la replicación de los retrovirus (incluidos los retrovirus endógenos), pero el VIH puede cancelar sus acciones. La presencia de ADNc no integrado del VIH desencadena la producción de interferón de tipo 1 pero también el suicidio celular inflamatorio (piroptosis). Los linfocitos T CD8 desempeñan una función clave para limitar la progresión de la enfermedad asociada al VIH. Los linfocitos T CD8 pueden destruir las células infectadas mediante una acción citotóxica directa y pueden producir factores supresores que restringen la replicación vírica, como quimiocinas que también inhiben la unión del virus a su correceptor. Los pacientes con ciertos MHC (antígeno leucocitario humano [HLA] B27 o B57) unen de modo preferencial péptidos del VIH en vez de péptidos celulares, de modo que las células infectadas se convierten en dianas para ser destruidas por los linfocitos T CD8, por lo que estos individuos son más resistentes a la enfermedad por el VIH. Se generan anticuerpos neutralizantes contra la gp120. Sin embargo, el virus recubierto de anticuerpos continúa siendo infeccioso y es absorbido por los macrófagos.

El VIH dispone de varios mecanismos para eludir el control del sistema inmunitario (tabla 54.3). Las más significativas son la capacidad del virus para mutar y, por tanto, alterar su antigenicidad y evitar su eliminación por anticuerpos. La infección persistente de los macrófagos y los linfocitos T CD4 también mantiene al virus en una célula privilegiada para el sistema inmunitario y las células en tejidos privilegiados inmunes (como el sistema nervioso central y los órganos genitales). En última instancia, la infección de los linfocitos T CD4 altera la totalidad del sistema inmunitario.

Tabla 54.3

Medios del virus de la inmunodeficiencia humana para escapar del sistema inmunitario

Característica	Función
Infección de las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos T cooperadores CD4	Pérdida de los activadores y controladores celulares del sistema inmunitario
Variación antigénica de gp120 (a través de mutación)	Elusión de la detección de los anticuerpos
Glucosilación amplia de gp120	Elusión de la detección de los anticuerpos
Diseminación intercelular directa y formación de sincitios	Elusión de la detección de los anticuerpos

Epidemiología

El sida se detectó por primera vez en hombres homosexuales en Estados Unidos, aunque se ha extendido con proporciones epidémicas por toda la población (figs. 54.11 y 54.12; cuadro 54.3). Aunque el número de personas infectadas por el VIH es muy elevado y sigue aumentando, en el año 2016 se observó una reducción de la velocidad de aumento debido a las campañas de prevención.

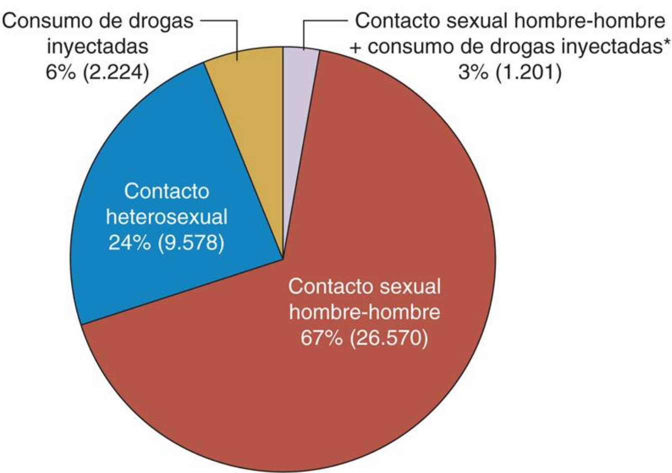


FIG. 54.11 Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Estadísticas de Estados Unidos hasta 2016. Los porcentajes de casos de sida se presentan por categoría de exposición. En Estados Unidos, a diferencia de África y muchas otras partes del mundo, los hombres que tienen sexo con hombres son la categoría de exposición más amplia. Sin embargo, los adictos a drogas por vía parenteral y las parejas heterosexuales son cada vez más frecuentes. (De los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2016. HIV Surveillance Report. https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-info-sheet-diagnoses-of-HIV-infection-2016.pdf [consultado el 10-04-2019.])

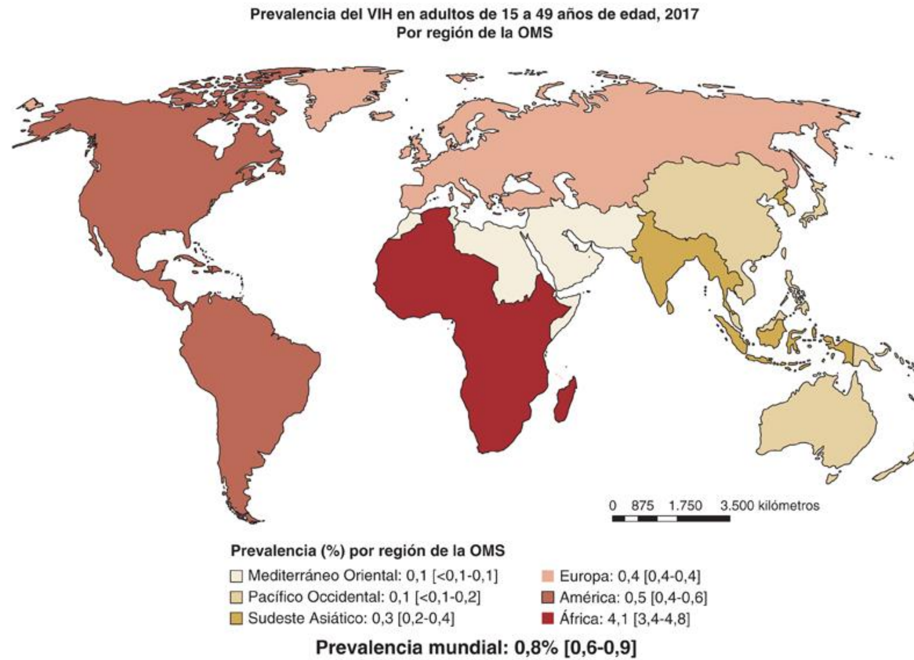


FIG. 54.12 Estimaciones máximas del número de personas con infección por el VIH a finales de 2017. Se han infectado por el VIH más de 70 millones de personas, han muerto por el VIH unos 35 millones de personas y a finales de 2017 había 36,9 millones de personas infectadas por el VIH (de 31,1 a 43,9 millones). Las tasas más elevadas se dan en el África subsahariana. (Global Health Observatory Data, 2019. Summary of the global HIV epidemic [2018]. http://www.who.int/gho/hiv/en/ [consultado el 13-09-2018.])

Cuadro 54.3 Epidemiología de las infecciones por el VIH

Factores de la enfermedad/víricos

El virus con envoltura se inactiva fácilmente y se debe transmitir con los líquidos corporales.
La enfermedad tiene un período prodrómico largo.
El virus puede transmitirse antes de que aparezcan síntomas identificables.

Transmisión

El virus está presente en la sangre, el semen y las secreciones vaginales.
Véanse los modos de transmisión en la tabla 54.4.

¿Quién corre riesgos?

Adictos a drogas por vía parenteral, individuos sexualmente activos con muchas parejas (heterosexuales y hombres que tienen sexo con hombres), prostitutas, recién nacidos de madres VIH positivas, parejas sexuales de individuos infectados.
Receptores de sangre y trasplantes de órganos y hemofílicos tratados antes de 1985 (antes de que se realizasen programas de cribado).

Geografía/estación

Es una epidemia en expansión por todo el mundo.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

Fármacos antivirales para la profilaxis pre- y postexposición.
No se dispone de vacunas.
Las relaciones sexuales seguras y monógamas limitan su difusión.
Se deben utilizar agujas de inyección estériles.
Circuncisión.
Programas a gran escala de cribado de sangre de las transfusiones, de los órganos para trasplante y de los factores de coagulación utilizados por los hemofílicos.

El VIH-1 a nivel genético se parece sobre todo al virus de la inmunodeficiencia del chimpancé. El VIH-2 se asemeja más al virus de la inmunodeficiencia del simio. La primera infección en el ser humano se produjo en África antes de la década de 1930, pero pasó desapercibida en las zonas rurales. La migración de individuos infectados hacia las ciudades y el aumento del uso de jeringuillas no estériles después de 1960 introdujo el virus en los centros de población, y la aceptación cultural de la prostitución facilitó su transmisión.

Distribución geográfica

Las infecciones por el VIH-1 se están extendiendo por todo el mundo, y el mayor número de casos de sida corresponde al África subsahariana, aunque el número de casos también crece en Asia, Estados Unidos y el resto del mundo (v. fig. 54.12). El VIH-2 es más frecuente en África (especialmente en África Occidental) que en Estados Unidos y otras regiones del planeta. El VIH-2 produce una enfermedad semejante, pero menos grave que el sida. La transmisión heterosexual es la forma principal de transmisión del VIH-1 y del VIH-2 en África, y tanto los hombres como las mujeres pueden estar igualmente afectados por este virus. Los diversos clados del VIH-1 presentan una distribución geográfica diferente.

Aunque es raro, existen casos de supervivientes de larga duración. Algunos de estos casos se deben a la infección por cepas del VIH que carecen de la proteína funcional Nef. La proteína Nef es necesaria para favorecer la progresión de la infección por el VIH hasta el sida. La resistencia al virus también guarda relación con la ausencia o la mutación del correceptor para quimiocinas CCR5 del virus o con tipos específicos de HLA que favorecen respuestas más vigorosas de linfocitos T citotóxicos que controlan la infección.

Transmisión

La presencia del **VIH en sangre, semen y secreciones vaginales** de los individuos infectados y **el prolongado período de infección asintomático** son los factores que han favorecido la diseminación de la enfermedad por contacto sexual y contagio con sangre y hemoderivados (tabla 54.4). El feto y el recién nacido pueden adquirir el virus a partir de una madre infectada. Sin embargo, el VIH *no* se transmite por contacto casual, manos, abrazos, besos, tos, estornudos, picaduras de insectos, agua, alimentos, utensilios, retretes, piscinas o baños públicos.

Tabla 54.4

Transmisión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Vías	Transmisión específica
VÍAS DE TRANSMISIÓN CONOCIDAS	
Inoculación en sangre	Transfusión de sangre y hemoderivados
	Compartir agujas entre adictos a drogas por vía parenteral
	Pinchazo con una aguja, herida abierta y contacto con membranas mucosas en personal sanitario
	Agujas de tatuaje
Transmisión sexual	Relaciones sexuales anales y vaginales
Transmisión perinatal	Transmisión intrauterina
	Transmisión periparto
	Leche materna
VÍAS QUE NO PROVOCAN TRANSMISIÓN	
Contacto personal directo	Miembros del grupo familiar
	Personal sanitario no expuesto a sangre

Población de máximo riesgo

La población que presenta un riesgo máximo de contraer una infección por el VIH son las personas sexualmente activas (hombres que tienen sexo con hombres y hombres y mujeres heterosexuales), los drogadictos por vía parenteral y sus parejas sexuales y los recién nacidos de madres positivas para el VIH, y existe una representación desproporcionada de afroamericanos e hispanos en la población positiva para el VIH.

Como se ha indicado anteriormente, inicialmente el sida se describió en hombres jóvenes homosexuales promiscuos, y todavía abunda en la comunidad homosexual. Las relaciones sexuales anales son un modo eficaz de transmitir el virus. Sin embargo, las relaciones heterosexuales por contacto vaginal y el consumo de drogas por vía parenteral se han convertido en las vías principales de transmisión del VIH en la población. La frecuencia del VIH en los drogodependientes se debe a la costumbre de compartir las agujas de jeringuillas contaminadas, lo cual constituye una práctica bastante común en los recintos en los que los drogodependientes suelen inyectarse. Solamente en la ciudad de Nueva York más del 80% de los drogadictos por vía intravenosa son positivos al análisis de anticuerpos contra el VIH, y actualmente son la principal fuente de transmisión heterosexual y congénita del virus. Las agujas para tatuajes y la tinta contaminada son otros posibles mecanismos de transmisión del VIH.

Con anterioridad al año 1985, los individuos que recibieron transfusiones de sangre o trasplantes de órganos y los hemofílicos que recibían factores de coagulación de sangre mezclada presentaban un riesgo muy elevado de contraer la infección por el VIH. El virus se diseminó en muchos países a través de profesionales sanitarios que compartían o utilizaban de manera incorrecta agujas de jeringuillas o ciertos instrumentos. Los cribados adecuados de los productos sanguíneos y de los tejidos de trasplante han eliminado prácticamente el riesgo de transmisión del VIH por transfusión (v. fig. 54.11). Los hemofílicos que reciben factores de coagulación mezclados disfrutan de una protección aún mayor gracias al tratamiento adecuado de estos factores para eliminar los virus (calor prolongado) o a la utilización de proteínas de ingeniería genética.

Los profesionales sanitarios corren un gran riesgo de infección por el VIH por pinchazo accidental con una aguja, por cortes o por contacto de la sangre contaminada con pequeñas heridas de la piel y las membranas mucosas. Afortunadamente, los estudios de las víctimas de pinchazos de agujas han demostrado que se produce seroconversión en menos del 1% de los que han estado en contacto con sangre positiva para el VIH.

Enfermedades clínicas

El sida es una de las epidemias más devastadoras que se recuerdan. La mayoría de los individuos infectados por el VIH acaba presentando sintomatología y la inmensa mayoría de estos sucumbe finalmente a la enfermedad en ausencia de tratamiento. La enfermedad por el VIH progresa desde una infección asintomática o similar a la mononucleosis hasta inmunodepresión profunda descrita como **sida** (caso clínico 54.1; v. fig. 54.9). Las enfermedades relacionadas con el sida engloban esencialmente infecciones oportunistas, cáncer y los efectos directos del VIH sobre el sistema nervioso central (tabla 54.5).

Caso clínico 54.1 Un caso inicial de VIH/sida

Elliott y cols. (*Ann IntMed* 98:290-293, 1983) publicaron que en julio de 1981 un hombre de 27 años consultó por disuria, fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, debilidad, disnea, tos productiva con esputo blanco, anorexia y adelgazamiento de 8 kg. Durante los 7 años previos había estado recibiendo cuatro infusiones mensuales de concentrado de factor VIII para corregir la hemofilia. No tenía ningún otro factor de riesgo para la infección por el VIH. En agosto se visualizaron infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y en septiembre los resultados analíticos fueron hemoglobina 10,7 g/dl, leucocitos 4.200/µl con 50% de leucocitos polimorfonucleares y 2% de cayados, 36% de linfocitos y 12% de monocitos. Se reconoció anticuerpo IgG contra citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, toxoplasma, antígeno de superficie de la hepatitis B y núcleo *(core)* de la hepatitis B. Se sugirió una deficiencia inmunitaria por la falta de respuesta en las pruebas cutáneas de la tuberculina, la parotiditis y la candidiasis. La existencia de *Pneumocystis jirovecii* en una muestra teñida con plata metenamina de una biopsia transbronquial de pulmón llevó al tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol oral. Los episodios de muguet por *Candida albicans* obligaron a administrar ketoconazol. En mayo de 1982 desarrolló esplenomegalia con adenopatías y fue ingresado en el hospital con un recuento leucocitario de 2.100/µl y solo un 11% de linfocitos. En este momento se detectó *Mycobacterium avium-intracellulare* en la médula ósea, los ganglios linfáticos y los granulomas, y el recuento linfocitario era de 448/µl, en comparación con los valores normales de 2.668/µl. Estas cifras no respondieron a la estimulación con mitógenos. En julio de 1982, los recuentos de linfocitos totales se redujeron hasta 220/µl, con 45/µl linfocitos T positivos con CD3 (normal 1.725 y 64, respectivamente) y un cociente CD4/CD8 de 1:4 (normal 2,2:1). El paciente siguió empeorando y falleció a finales de septiembre de 1982. Se aisló citomegalovirus del pulmón y el hígado y *M. avium-intracellulare* en la mayoría de las muestras de tejido. En 1981, el sida era una enfermedad recientemente descrita y no se había descubierto el VIH. Los anticuerpos monoclonales y el inmunofenotipado eran técnicas nuevas. El paciente se infectó por el VIH a partir del concentrado del factor VIII en una época en la cual no se hacía el estudio de detección selectiva habitual de los hemoderivados.

Tabla 54.5

Enfermedades indicadoras del síndrome de inmunodeficiencia adquirida[a]

Infección	Enfermedad (seleccionada)
INFECCIONES OPORTUNISTAS	
Protozoos	Toxoplasmosis cerebral Criptosporidiosis con diarrea Isosporiasis con diarrea
Fúngicas	Candidiasis del esófago, la tráquea y los pulmones Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* Criptococosis (extrapulmonar) Histoplasmosis (diseminada) Coccidioidomicosis (diseminada)
Víricas	Infección por citomegalovirus Infección por virus del herpes simple (persistente o diseminada) Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC) Leucoplaquia vellosa provocada por el virus de Epstein-Barr
Bacterianas	Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (diseminado) Cualquier enfermedad micobacteriana «atípica» Tuberculosis extrapulmonar Septicemia por *Salmonella* (recurrente) Infecciones bacterianas piógenas (múltiples o recurrentes)
TUMORES OPORTUNISTAS	
	Sarcoma de Kaposi Linfoma primario del cerebro Linfomas de tipo Hodgkin y no Hodgkin Cánceres asociados a los VPH
OTRAS	
	Síndrome de caquexia por el VIH Encefalopatía del VIH Neumonía intersticial linfoide

VPH, virus del papiloma humano.

[a] Manifestaciones de la infección por el VIH que definen el sida, según los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

Modificada de Belshe, R.B., 1991. *Textbook of Human Virology*, second ed. Mosby, St. Louis, MO.

Los síntomas iniciales tras la infección por el VIH (fase aguda, 2 a 4 semanas después de la infección) se pueden parecer a los de la gripe o la mononucleosis con negatividad de anticuerpos heterófilos, con una meningitis «aséptica» o un exantema que aparece hasta 3 meses después de la infección (cuadro 54.4). Al igual que en la mononucleosis por el VEB, los síntomas se derivan de las respuestas inmunitarias de los linfocitos T desencadenadas por una extensa infección de las células presentadoras de antígenos (macrófagos). Estos síntomas desaparecen espontáneamente en el plazo de 2 a 3 semanas, y van seguidos de un período de infección asintomática o una linfadenopatía generalizada persistente que puede durar varios años. Durante este período, el virus se multiplica en los ganglios linfáticos.

Cuadro 54.4 Resumen clínico

Un exadicto a la heroína de 32 años presentó un cuadro semejante a mononucleosis de 2 semanas de duración. Refería haber sufrido sudoración nocturna y fiebre de manera esporádica a lo largo de 3 años, y posteriormente candidiasis, retinitis por citomegalovirus y neumonía por *Pneumocystis.* Su recuento de linfocitos T CD4 era de 50/µl. Se instauró un tratamiento antirretroviral de gran actividad.

El deterioro de la respuesta inmunitaria está indicado por el aumento de la sensibilidad a los microorganismos patógenos oportunistas. El inicio de los síntomas está relacionado con la reducción del número de linfocitos T CD4 por debajo de 500/µl y el aumento de las concentraciones de virus (determinadas mediante técnicas de cuantificación genómica) y proteína p24 vírica en sangre. El sida totalmente desarrollado aparece cuando los **recuentos de linfocitos T CD4 descienden por debajo de 200/µl** (con frecuencia hasta 50/µl o indetectables) y la **carga vírica supera las 75.000 copias/ml,** e implica la aparición de enfermedades más graves, incluido el síndrome caquetizante por el VIH (adelgazamiento y diarrea durante más de 1 mes), infecciones oportunistas, neoplasias malignas y demencia (v. tabla 54.5).

El sida se puede manifestar de distintas formas, como linfadenopatía y fiebre, infecciones oportunistas, tumores malignos y demencia relacionada con el sida.

Linfadenopatía y fiebre

Pueden aparecer linfadenopatía y fiebre, que se desarrollan de forma gradual y que pueden ir acompañadas de adelgazamiento y malestar. Estos síntomas pueden persistir indefinidamente o bien progresar. Entre los síntomas también pueden figurar diversas infecciones oportunistas, diarrea, sudoración nocturna y fatiga. En África, el adelgazamiento patológico se denomina **caquexia por el VIH *(slim disease)*.**

Infecciones oportunistas

Las infecciones normalmente benignas provocadas por microorganismos como *Candida albicans* y otros hongos, virus de ADN capaces de producir enfermedades recurrentes y parásitos y bacterias de crecimiento intracelular pueden dar lugar a una enfermedad significativa tras el agotamiento de los linfocitos T CD4 causado por el VIH y la consiguiente disminución de los linfocitos T CD8 (v. tabla 54.5). La **neumonía por *Pneumocystis jirovecii*** es un cuadro clínico diagnóstico de sida. La candidiasis bucal (hongos), la toxoplasmosis cerebral y la meningitis criptocócica también aparecen con frecuencia, así como infecciones prolongadas y varias infecciones víricas, como el molusco contagioso por poxvirus, los papovavirus (virus JC, que ocasiona la LMP) y las recurrencias de los virus herpes (p. ej., virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, VEB [leucoplaquia vellosa de la boca, linfomas asociados al VEB]) y citomegalovirus [CMV; especialmente retinitis, neumonía y enfermedad intestinal], VHH-8 [sarcoma de Kaposi]). La tuberculosis y otras enfermedades micobacterianas, junto con la diarrea asociada a microorganismos patógenos habituales (especies de *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter*) y microorganismos inusuales (especies de criptosporidios, micobacterias, especies de *Amoeba*), también constituyen problemas frecuentes.

Tumores malignos

El tumor maligno más destacado que se desarrolla en pacientes con sida es el sarcoma de Kaposi asociado al VHH-8, un cáncer cutáneo infrecuente y, en otras circunstancias, benigno, que se disemina hacia los órganos internos en los pacientes inmunodeficientes. También son prevalentes los linfomas relacionados con el VEB.

Demencia relacionada con el sida

La demencia relacionada con el sida puede ser el resultado de una infección oportunista o una infección por el VIH de las células de la microglía y las neuronas del cerebro. Los pacientes con este cuadro pueden padecer un deterioro progresivo de su capacidad intelectual y otros síntomas de trastornos neurológicos similares a los de las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer. También puede darse un proceso de deterioro neurológico como consecuencia de la infección por alguno de los diversos patógenos oportunistas.

Diagnóstico de laboratorio

Los análisis de infección por el VIH se realizan por una de estas cuatro razones: 1) para identificar a las personas que padecen la infección con el fin de instaurar un tratamiento farmacológico antiviral, 2) para identificar a los portadores que pueden transmitir la infección a otros sujetos (especialmente donantes de sangre o de órganos, mujeres embarazadas y parejas sexuales), 3) para realizar un seguimiento de la enfermedad y confirmar el diagnóstico de sida o 4) para valorar la eficacia del tratamiento (tabla 54.6).

54.6).

Tabla 54.6

Pruebas de laboratorio del virus de la inmunodeficiencia humana

Análisis	Objetivo
SEROLOGÍA	
Análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas combinado para antígeno y anticuerpo	Cribado inicial
Aglutinación con látex	Cribado inicial
Prueba rápida de anticuerpos orales	Cribado inicial
Prueba de anticuerpos en orina	Cribado inicial
Western blot (para anticuerpos)	Análisis de confirmación[a]
RT-PCR ARN virión	Detección del virus en sangre
RT-PCR en tiempo real	Cuantificación del virus en sangre
ADN de cadena ramificada	Cuantificación del virus en sangre
Antígeno p24	Marcador precoz de infección
Aislamiento del virus	Prueba no disponible con facilidad
Recuento de linfocitos T CD4, proporción de linfocitos T CD4/CD8	Indicadores de la enfermedad por el VIH

RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

[a] La confirmación mediante Western blot no es necesaria con las pruebas de inmunoadsorción ligada a enzimas de quinta generación para el análisis combinado del antígeno p24 y los anticuerpos.

La naturaleza crónica de la enfermedad permite el uso de análisis serológicos para comprobar la infección por el VIH, los cuales se complementan por medio de la detección genómica y la cuantificación por técnicas relacionadas con la PCR. El virus del VIH se desarrolla con dificultad en los tejidos tisulares, por lo que no se lleva a cabo el aislamiento del virus. El hallazgo del antígeno vírico p24, la enzima RT o grandes cantidades de ARN vírico en muestras de sangre indica la presencia de infección reciente o bien una fase tardía de la enfermedad (v. fig. 54.9).

Genómica

Algunos métodos nuevos de detección y cuantificación de los genomas del VIH (análisis de ácidos nucleicos víricos) presentes en la sangre se han convertido en una pieza clave del seguimiento de la evolución de una infección por el VIH, así como de la eficacia del tratamiento antiviral y del cumplimiento por parte del paciente. Tras convertir el ARN vírico en ADN por medio de una RT (suministrada por el laboratorio), se puede detectar el ADNc sintetizado a partir del genoma vírico mediante PCR y cuantificarlo a través de la PCR en tiempo real, amplificación de ADN de cadena ramificada y otros métodos (v. cap. 5). La determinación de la carga vírica (cantidad de genoma presente en sangre) permite controlar la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Estas pruebas suelen ser más costosas que el estudio serológico, y no se utilizan para el cribado.

Serología

El cribado de los donantes de sangre y órganos se realiza mediante serología. Los anticuerpos contra el VIH pueden desarrollarse lentamente, en la mayoría de pacientes tardan de 4 a 8 semanas en aparecer; sin embargo, hasta en el 5% de los infectados pueden llegar a tardar 6 meses (v. fig. 54.9). Por lo tanto, la nueva prueba de cribado de quinta generación es un análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) multiplex que combina la detección del antígeno p24 vírico, que está presente durante la fase aguda temprana de la enfermedad, con la detección de los anticuerpos del paciente contra el VIH-1 y el VIH-2. Antes de que estuviera disponible el método combinado era necesario el análisis de Western blot del suero del paciente para confirmar los resultados seropositivos. El Western blot (v. fig. 6.6 y fig. 39.7) determina la presencia de anticuerpos contra antígenos víricos (p24 o p31) y glucoproteínas (gp41 y gp120/160). Además de los métodos para el cribado en sangre, también hay análisis de cribado en la orina y en el trasudado de la mucosa bucal, y pruebas rápidas para uso domiciliario.

Estudios inmunológicos

El estado de una infección por el VIH se puede deducir de un análisis de subpoblaciones de linfocitos T. En los individuos infectados por el VIH, el número total de linfocitos CD4 y la *proporción CD4/CD8 son excesivamente bajos.* La concentración concreta de linfocitos CD4 identifica la fase del sida. El comienzo del tratamiento se suele decidir en función del recuento de linfocitos T CD4.

Tratamiento, prevención y control

El número de fármacos anti-VIH y de combinaciones de fármacos aprobados ha aumentado para personalizar el tratamiento con el fin de optimizar la eficacia y reducir los efectos adversos en un paciente determinado. En el cuadro 54.5 se observa una lista de los principales tratamientos antivirales (hasta 2018), aunque en internet se pueden consultar listas más completas (v. bibliografía). Los fármacos anti-VIH aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense se clasifican por su mecanismo de acción.

Cuadro 54.5 Posibles tratamientos antivirales en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos

Azidotimidina (AZT)
3TC (lamivudina)
Tenofovir disoproxilo fumarato (clase adenosina)
ABC (abacavir)
FTC (emtricitabina)

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Nevirapina
Doravirina
Efavirenz
Etravirina
Rilpivirina

Inhibidores de la proteasa (IP)

Tipranavir
Darunavir
Ritonavir
Fosamprenavir
Atazanavir
Saquinavir

Inhibidores de la unión y la fusión

Inhibidor de CCR5 (maraviroc)
Inhibidor de la fusión (enfuvirtida)

Inhibidor de la integrasa

Raltegravir
Dolutegravir

Ejemplos de tratamiento antirretroviral de gran actividad

Efavirenz/tenofovir/emtricitabina (EFV/TDF/FTC)
Abacavir/zidovudina/lamivudina
Dolutegravir/abacavir/lamivudina
Emtricitabina, rilpivirina y tenofovir disoproxilo fumarato
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina
Emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato
Lamivudina/zidovudina
Lopinavir/ritonavir

Modificado de U.S. Department of Health and Human Services, 2018. FDA-approved HIV medicines. https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines (consultado el 13-9-2018).

La inhibición de la unión al correceptor CCR5 con un agonista del receptor (p. ej., maraviroc) o de la fusión de la envoltura vírica y la membrana celular con un péptido (p. ej., enfuvirtida), que bloquea la acción de la molécula gp41, evitará el primer acontecimiento dentro de la infección. La inhibición de la integrasa (p. ej., dolutegravir, raltegravir) impide todos los acontecimientos posteriores durante la replicación del virus. La inhibición de la RT evita el comienzo de la replicación vírica al inhibir la síntesis de ADNc. La azidotimidina (AZT) y los otros análogos de nucleótidos son fosforilados por enzimas celulares y son incorporados al ADNc por la RT para interrumpir la síntesis de la cadena de ADN. Los inhibidores no nucleósidos de la RT (p. ej., nevirapina) inhiben la enzima por medio de otros mecanismos. Los inhibidores de la proteasa (p. ej., darunavir) bloquean la morfogenia del virión inhibiendo la escisión de las poliproteínas Gag y Gag-Pol. Las proteínas víricas y el virión generado son inactivos. La mayoría de los fármacos contra el VIH tienen importantes efectos secundarios, y se siguen buscando fármacos contra el VIH más nuevos. Cada uno de los pasos de la replicación y todas las proteínas víricas están siendo considerados como posible diana terapéutica en los ensayos con nuevos fármacos contra el VIH.

La AZT fue el primer fármaco eficaz contra el VIH. Aunque se sigue administrando a los lactantes de madres VIH positivas durante las 6 semanas posteriores al parto, el uso en monoterapia de la AZT o de otro análogo de nucleótido está disminuyendo. El tratamiento anti-VIH que se suele administrar en este momento es una combinación de varios antivirales, que se conoce como **tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)** (v. cuadro 54.5). El uso de una mezcla de fármacos con distintos mecanismos de acción tiene menos riesgos de encontrar o generar resistencias. Los tratamientos múltiples permiten reducir hasta casi hacer desaparecer las concentraciones de virus en la sangre y disminuyen la mortalidad y morbilidad en muchos pacientes con sida avanzado. La personalización del TARGA para cada paciente puede minimizar los efectos adversos de los fármacos, facilitar la pauta de toma de los fármacos y permitir que el paciente vuelva a disfrutar de una salud y un estilo de vida prácticamente normales. Algunos TARGA se combinan en un solo comprimido que se toma una sola vez al día para mejorar el cumplimiento. El tratamiento se debe iniciar en individuos con síntomas de sida, enfermedades que definen el sida o cuando el recuento de linfocitos T CD4 disminuye por debajo de 350/µl. El tratamiento también se puede plantear cuando la carga vírica es alta (>100.000), aunque el recuento de linfocitos CD4 supere 350/µl.

Recientemente se ha aprobado la profilaxis preexposición (PreP) para las personas que tienen riesgo elevado de infección por el VIH (p. ej., parejas sexuales de personas infectadas por el VIH y consumidores de drogas parenterales). Actualmente se propone el tratamiento con un único comprimido de TARGA que combina tenofovir y emtricitabina. Este tratamiento también es adecuado para la profilaxis postexposición (p. ej., herida por punción con aguja).

El tratamiento eficaz puede reducir el VIH hasta concentraciones indetectables, lo que casi elimina el riesgo de transmisión. Incluso aunque no se disponga de vacuna, la combinación de precauciones adecuadas, tratamiento continuado y eficaz de las personas infectadas por el VIH, y la administración de PreP a las personas de alto riesgo, reducirá significativamente el número de infecciones por el VIH en Estados Unidos en un futuro próximo.

Educación

La vía principal en la que se puede prevenir y controlar la propagación de la infección por el VIH es la educación de la población respecto a los métodos de transmisión y las medidas que pueden impedir la transmisión del virus. Por ejemplo, las relaciones monógamas, la práctica del sexo seguro y el uso de preservativos reducen la posibilidad de contagio. Puesto que las agujas contaminadas son la principal fuente del VIH entre los drogodependientes por vía parenteral, se debe insistir en la importancia de no compartir las agujas. La reutilización de las agujas contaminadas en las clínicas fue la fuente de brotes de sida en los países del bloque de la antigua Unión Soviética y otras naciones. En algunos lugares se ha trabajado para proporcionar material estéril a los drogadictos por vía parenteral. Una exitosa campaña de formación contra el VIH llevada a cabo en Uganda ha demostrado ser más eficaz que los fármacos antivirales a la hora de salvar vidas.

Control de órganos, sangre y hemoderivados

Los donantes potenciales de sangre y órganos se criban antes de proceder a donar sangre, tejidos o hemoderivados. Los individuos que obtienen resultados positivos en los análisis para el VIH no deben donar sangre. Los individuos que anticipan una necesidad futura de sangre, como los que están en lista de espera para cirugía, deberían considerar la donación de sangre con anterioridad. Para limitar la epidemia mundial, también se debe iniciar un control de la sangre en los países en vías de desarrollo.

Control de la infección

Los procedimientos de control de la infección por el VIH son los mismos que los del virus de la hepatitis B. Entre ellos se incluye el uso de sangre universal y precauciones con los líquidos corporales, que se fundamentan en la suposición de que todos los pacientes pueden ser portadores del VIH y otros microorganismos patógenos transmitidos por sangre. Se ha de llevar ropa protectora (p. ej., guantes, mascarilla, gafas) y utilizar otras barreras que impidan el contacto con hemoderivados como medidas de precaución. Nunca se deben reutilizar jeringuillas ni instrumentos quirúrgicos a no ser que se desinfecten adecuadamente. Las superficies contaminadas se han de desinfectar con lejía doméstica al 10%, etanol o isopropanol al 70%, glutaraldehído al 2%, formol al 4% o agua oxigenada al 6%. En cuanto a la ropa, para inactivar el VIH basta con lavarla en agua caliente con detergente.

La circuncisión de los hombres reduce el riesgo de infección. La circuncisión elimina un foco de infecciones frecuentes y un microbioma específico que puede producir roturas en la piel e inflamación, situaciones que pueden incrementar la susceptibilidad a la infección por el VIH.

Abordajes para la profilaxis con vacunas

Existen muchas dificultades para el desarrollo de una vacuna contra el VIH. Para que una vacuna sea exitosa debe ser capaz de bloquear la infección inicial y el movimiento de las células dendríticas y los linfocitos T infectados a los ganglios linfáticos. Por otro lado, al igual que los virus herpes, la infección por el VIH establece rápidamente una infección crónica o latente. La vacuna debe inducir la producción de anticuerpos neutralizantes y la inmunidad mediada por células. Una dificultad importante es que la diana principal de los anticuerpos neutralizantes, la proteína gp120, es diferente entre los diferentes clados del VIH; incluso dentro de un mismo clado existen muchos mutantes antigénicamente diferentes y el virus muta mucho, lo que crea diferentes cepas durante la infección del paciente. La inmunidad mediada por células es necesaria porque el virus puede diseminarse a través de puentes intercelulares y permanecer latente, eludiendo de este modo los anticuerpos. Por último, el estudio de una vacuna es difícil y caro porque se debe evaluar un gran número de personas sensibles y se necesita un seguimiento prolongado para valorar la eficacia de cada formulación.

Se han probado diferentes abordajes para el desarrollo de una vacuna contra el VIH. Las vacunas vivas atenuadas (p. ej., deleción del gen *nef*) eran demasiado peligrosas porque causaban la enfermedad en los lactantes y pueden producir infecciones crónicas. Las vacunas con subunidades proteicas de gp120 o de su precursor gp160 por sí mismas solo inducen la producción de anticuerpos contra una sola cepa del VIH y no han resultado exitosas. La región del tallo de la molécula gp120 no difiere mucho de unas cepas a otras, y las vacunas que exponen esta región permiten que se generen anticuerpos contra múltiples cepas. La inmunización con vacunas híbridas contra el VIH que incorporan el gen de gp160 (*env*) y otros genes del VIH en un virus vector (vaccinia, virus de la viruela del canario o adenovirus defectivos) o en una vacuna de ADN o ARN pueden iniciar respuestas de mecanismo celular. Esto se puede seguir de un refuerzo de proteínas con gp120 o gp160 para activar los linfocitos B y desarrollar anticuerpos neutralizantes. Las proteínas gp120 y gp160 son sintetizadas mediante ingeniería genética y son expresadas en diferentes sistemas de células eucariotas (p. ej., levaduras, baculovirus).

Virus linfótropo T humano y otros retrovirus oncogénicos

Inicialmente, la subfamilia Oncovirinae recibía el nombre de **virus tumorales de ARN,** y se han asociado al desarrollo de leucemias, sarcomas y linfomas en muchos animales. Estos virus no son citolíticos. Los miembros de esta familia se distinguen por el mecanismo de transformación celular (inmortalización) y, por tanto, por la prolongada duración del período de latencia transcurrido entre la infección y la aparición de la enfermedad (tabla 54.7).

Tabla 54.7

Mecanismos oncogénicos de los retrovirus

Enfermedad	Velocidad	Efecto
Leucemia aguda o sarcoma	Rápida: oncogén	Efecto directo Creación de proteínas estimuladoras de crecimiento
Leucemia	Lenta: transactivación	Efecto indirecto Proteína de transactivación (Tax) o secuencias promotoras terminales de repetición largas que estimulan la expresión de los genes de proliferación celular

Los **virus del sarcoma y de la leucemia aguda** han incorporado a su genoma genes celulares (protooncogenes) que codifican los factores del control de crecimiento ***(v-onc).*** Entre estos se incluyen los genes que codifican diversas hormonas de crecimiento, receptores de hormonas de crecimiento, proteína cinasas y proteínas de unión al trifosfato de guanosina (proteínas G), así como proteínas de unión al ADN nuclear. Estos virus pueden provocar la transformación de las células con relativa rapidez y son sumamente oncogénicos. No se ha identificado ningún virus humano de este tipo.

Se han identificado al menos 35 oncogenes víricos diferentes (tabla 54.8). La transformación es el resultado del exceso de producción o la alteración de la actividad de la proteína estimuladora del crecimiento codificada por el oncogén. El aumento de la proliferación celular favorece la transcripción, lo que también estimula la replicación vírica. La incorporación del oncogén en muchos de estos virus conlleva la sustitución de las secuencias correspondientes a los genes *gag, pol* o *env,* de manera que la mayoría de estos virus son defectuosos y necesitan virus auxiliares para su replicación. Muchos de estos virus se vuelven endógenos y posteriormente se transmiten verticalmente a través de las células germinales del animal.

Tabla 54.8

Ejemplos representativos de oncogenes

Función	Oncogén	Virus
Tirosina cinasa	*Src*	Virus del sarcoma de Rous
	Abl	Virus de la leucemia murina de Abelson
	Fes	Virus del sarcoma felino ST
Receptores del factor de crecimiento	*Erb*-B (receptor EGF)	Virus de la eritroblastosis de las aves
	Erb-A (receptor de hormona tiroidea)	Virus de la eritroblastosis de las aves
Proteínas de unión al trifosfato de guanosina	Ha-*ras*	Virus del sarcoma murino de Harvey
	Ki-*ras*	Virus del sarcoma murino de Kirsten
Proteínas nucleares	*Myc*	Virus de la mielocitomatosis de las aves
	Myb	Virus de la mieloblastosis de las aves
	Fos	Virus del osteosarcoma murino FBJ
	Jun	Virus 17 del sarcoma de las aves

EGF, factor de crecimiento epidérmico; *FBJ,* Finkel-Biskis-Jinkins; *ST,* Snyder-Theilen.

Entre los oncovirus humanos se encuentran el HTLV-1, el HTLV-2 y el HTLV-5, si bien el HTLV-1 es el único que se ha asociado de manera definitiva a una enfermedad (concretamente la leucemia de linfocitos T del adulto [LLTA]). El HTLV-2 se aisló de formas atípicas de la tricoleucemia, y el HTLV-5 de un linfoma cutáneo maligno. El HTLV-1 y el HTLV-2 presentan hasta un 50% de homología.

Los **virus de la leucemia,** como el HTLV-1, son competentes en términos de replicación, pero no pueden transformar las células *in vitro*. Provocan cáncer tras un **período de latencia prolongado** de al menos 30 años. Los virus de la leucemia favorecen la proliferación celular de forma más indirecta que los virus que codifican oncogenes. El HTLV-1 también causa mielopatía asociada al HTLV-1 (MAH) (**paraparesia espástica tropical**), una enfermedad neurológica no oncogénica.

Patogenia e inmunidad

El HTLV-1 se asocia a células y se transmite a través de ellas en las transfusiones sanguíneas, las relaciones sexuales o la lactancia materna. El virus penetra en la circulación sanguínea e infecta los linfocitos T CD4 cooperadores. Además de en la sangre y los órganos linfáticos, estos linfocitos T tienen tendencia a residir en la piel, contribuyendo de esta forma a los síntomas de LLTA. Las neuronas también expresan un receptor de HTLV-1.

El gen *PX* del HTLV-1 codifica otras proteínas (tax, rex, p12, p13, p30 y HBZ) que favorecen el crecimiento celular, permiten que el virus escape a la detección por el sistema inmunitario y facilitan la transformación leucemógena. Tax es un regulador de la transcripción que puede activar promotores en la región del gen *LTR* del virus y algunos genes celulares específicos (incluidos genes controladores del crecimiento y genes de citocinas, como los que codifican la IL-2, el receptor de la IL-2 y el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos) para favorecer la proliferación de esa célula. El virus también codifica HBZ, que limita la actividad de tax y favorece la proliferación celular y la persistencia del virus. HBZ y tax son importantes para la leucemogenia. El HTLV-1 también puede estimular la proliferación celular al integrar los genes controladores del crecimiento celular próximos para permitir que las secuencias génicas amplificadoras y promotoras codificadas en la región LTR del virus favorezcan la expresión de las proteínas estimuladoras del crecimiento celular. Otros cambios genéticos necesarios para producir una leucemia tienen más probabilidad de producirse debido al crecimiento estimulado de la célula infectada.

Hay un período de latencia prolongado (aproximadamente 30 años) antes de que aparezca la leucemia. A pesar de que el virus puede inducir un crecimiento policlonal excesivo de los linfocitos T, la LLTA inducida por el HTLV-1 en los linfocitos T suele ser monoclonal.

Se producen anticuerpos contra la gp46 y otras proteínas del HTLV-1. La infección por el HTLV-1 también provoca inmunodepresión.

Epidemiología

El HTLV-1 se transmite a través de las mismas vías que el VIH. Es endémico en el sur de Japón, Australia, el Caribe, África Central y entre los afroamericanos del sudeste de Estados Unidos. En las regiones endémicas de Japón y Australia, los niños adquieren el HTLV-1 al nacer y a través de la leche materna, mientras que los adultos se infectan por vía sexual. El número de personas seropositivas en algunas regiones de Japón puede alcanzar hasta el 35% (Okinawa), y el 40% en algunas regiones de Australia. La tasa de mortalidad de la leucemia puede duplicar la de otras regiones. El consumo de drogas por vía intravenosa y las transfusiones de sangre se están convirtiendo en los métodos más frecuentes de transmisión del virus en Estados Unidos. En este país, los grupos de alto riesgo de infección por HTLV-1 son los mismos que en la infección por el VIH.

El HTLV-2 es endémico en muchos grupos amerindios nativos. Los consumidores de drogas i.v. tienen riesgo elevado de infección.

Enfermedades clínicas

La infección por el HTLV suele ser asintomática, pero puede progresar hasta LLTA aproximadamente en 1 de cada 20 individuos en un período de 30 a 50 años. La LLTA provocada por el HTLV-1 es una neoplasia de los linfocitos T CD4 cooperadores que puede ser aguda o crónica. Las células malignas se han denominado «células en flor» porque son pleomorfas y contienen núcleos lobulados. Además de un elevado recuento leucocitario en sangre, esta forma de LLTA se caracteriza por lesiones cutáneas similares a las que se observan en otra leucemia, el síndrome de Sézary. La LLTA suele ser mortal antes de transcurrido 1 año desde el diagnóstico, independientemente del tratamiento. El HTLV-1 puede ocasionar otras enfermedades, como la MAH (paraparesia espástica tropical), la uveítis, las dermatitis infecciosas asociadas al HTLV y otros procesos inflamatorios. La MAH puede causar desmielinización de la médula espinal y parálisis. La infección por el HTLV también tiene efectos inmunodepresores. Es poco probable que la infección por el HTLV-2 provoque leucemia, aunque sí puede producir enfermedades neurológicas, como la MAH.

Diagnóstico de laboratorio

La infección por el HTLV-1 se detecta utilizando ELISA para encontrar antígenos específicos del virus en sangre, mediante RT-PCR para detectar ARN vírico o con ELISA para detectar anticuerpos antivíricos específicos.

Tratamiento, prevención y control

En algunos pacientes con LLTA ha sido eficaz una combinación de AZT e interferón (IFN) α. Sin embargo, no hay ningún tratamiento concreto aprobado para el tratamiento de la infección por el HTLV-1.

Las medidas para limitar la diseminación del HTLV-1 son las mismas que se utilizan para limitar la transmisión del VIH. Las formas de prevenir la transmisión del virus son las precauciones sexuales, el análisis de las donaciones de sangre y una mayor atención a los riesgos potenciales y a las enfermedades. El cribado de rutina del HTLV-1, el VIH, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C se lleva a cabo para proteger los suministros de sangre. Sin embargo, la transmisión de la infección materna a los niños es muy difícil de controlar.

Retrovirus endógenos

Existen diversos retrovirus que se han integrado y han pasado a formar parte de los cromosomas de personas y animales. De hecho, las secuencias de retrovirus pueden llegar a constituir hasta el 8% del genoma humano. En el ser humano se han detectado secuencias completas y parciales de provirus con secuencias genéticas similares a las del HTLV, virus del tumor mamario del ratón y otros retrovirus. Estos retrovirus endógenos humanos (RVEH) suelen carecer de la capacidad de replicación debido a que se han eliminado algunas de sus secuencias, a la inserción de codones de terminación o a transcripciones deficientes. Además, las células del ser humano expresan proteínas, como las proteínas catalíticas editoras de la apolipoproteína B (APOBEC), que suprimen la replicación de los retrovirus endógenos. Uno de estos retrovirus se puede detectar en el tejido placentario y se activa durante el embarazo. Este virus produce sincitina, que es necesaria para facilitar las funciones de la placenta. Otros RVEH se asocian con el cáncer de próstata y otros cánceres, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica.

Bibliografía

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Second ed. Mosby: St Louis; 2004.
Doltch G, Cavrois M, Lassen KG, et al. Abortive HIV infection mediates CD4 T cell depletion and inflammation in human lymphoid tissue. *Cell*. 2010;143:789–801.
Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Kannian P, Green PL. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): molecular biology and oncogenesis. *Viruses*. 2010;2(9):2037–2077: https://doi.org/10.3390/v2092037.
Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
Kräusslich HG. *Morphogenesis and Maturation of Retroviruses*. Berlin: Springer-Verlag; 1996.
Levy JA. *HIV and the Pathogenesis of AIDS*. Seventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007.
Morse SA, Holmes KK, et al. *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. Fourth ed. Saunders: St Louis; 2011.
Ryan FP. Human endogenous retroviruses in health and disease: a symbiotic perspective. *J R Soc Med*. 2004;97:560–565.
Stine GJ. *AIDS Update 2011*. New York: McGraw-Hill; 2011.
Strauss JM, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. Second ed. San Diego: Academic; 2007.

Páginas web de VIH/sida y HTLV

About.com: AIDS/HIV. http://aids.about.com/. [fecha de última consulta: 11 de septiembre de 2018].
Avert: Global information and education on HIV and AIDS. https://www.avert.org/public-hub [fecha de última consulta: 11 de septiembre de 2018].
Bennett NJ. HIV disease. http://emedicine.medscape.com/article/211316 -overview.
Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS statistics and surveillance. www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/index.html.
National Institutes of Health. http://aidsinfo.nih.gov/. [fecha de última consulta: 11 de septiembre de 2018].
Szczypinska EM, Wallace MR, Wainscoat B, et al. Human T-cell lymphotropic viruses. http://emedicine.medscape.com/article/219285-overview.
UNAIDS. Homepage. www.unaids.org/.
University of California, San Francisco: HIV InSite. http://hivinsite.ucsf.edu. [fecha de última consulta: 11 de septiembre de 2018].
U.S. Department of Health and Human Services: Clinical guidelines portal: federally approved HIV/AIDS medical practice guidelines. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines. [fecha de última consulta: 11 de septiembre de 2018].

Páginas web de exposición al VIH y tratamiento

Centers for Disease Control and Prevention: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20711. [fecha de última consulta: 11 de septiembre de 2018].
Federal Drug Administration. https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm [fecha de última consulta: 8 de septiembre de 2018].
National Institutes of Health. https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines [fecha de última consulta: 8 de septiembre de 2018].
National Institutes of Health. Drugs. https://aidsinfo.nih.gov/drugs [fecha de última consulta: 11 de septiembre de 2018].
Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1–infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/2/introduction [fecha de última consulta: 11 de septiembre de 2018].

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 28 años tenía varias molestias. Había padecido un caso grave de candidiasis bucal con febrícula, episodios de diarrea grave, en el último año perdió 8 kg de peso sin hacer dieta y, lo que es más grave, se quejaba de dificultades para respirar. En la radiografía pulmonar se observó un infiltrado bilateral, característico de la neumonía por *P. jirovecii*. Una muestra de heces reveló la presencia de *Giardia*. Era adicto a la heroína y admitió que compartía agujas.

1. ¿Qué análisis de laboratorio se deberían hacer para apoyar y confirmar un diagnóstico de infección por el VIH y sida?
2. ¿Cómo adquirió la infección por el VIH este paciente? ¿Cuáles son los otros comportamientos de riesgo de infección por el VIH?
3. ¿Cuál era la base inmunológica del aumento de sensibilidad de este paciente a las infecciones oportunistas?
4. ¿Qué precauciones se deberían haber tenido al manipular las muestras de este paciente?
5. ¿Qué precauciones podría haber tomado el paciente para prevenir la infección?
6. Se están elaborando diversos tipos de vacunas contra el VIH. ¿Cuáles son los posibles componentes de una vacuna contra el VIH? ¿Quiénes serían los receptores adecuados de una vacuna contra el VIH?

Pregunta de razonamiento. Los RVEH son los pasajeros definitivos de nuestras células. Las infecciones por el VEB o el CMV pueden activar uno de los RVEH; las infecciones por otros retrovirus (HTLV o VIH) u otros estímulos pueden activar otros RVEH. Considere su posible influencia sobre el funcionamiento y la fisiología de nuestras células, el sistema inmunitario y otras funciones (v. la revisión de Ryan [*J R Soc Med* 2004;97:560-565] para algunas respuestas).

55: Virus de las hepatitis

Una mujer de 43 años consulta por un cuadro de cansancio, náuseas y molestias abdominales. Presentaba febrícula, su orina era de color amarillo oscuro y su abdomen se encontraba distendido y era doloroso a la palpación. Los estudios serológicos demostraron la presencia de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M contra el antígeno del núcleo del virus de la hepatitis B (HBcAg) y la presencia de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). También presentaba IgG contra el virus de la hepatitis A.

1. ¿Qué aspectos son comunes a las hepatitis y cuáles son específicos a la debida al virus de la hepatitis B (VHB)?
2. ¿Cómo define la serología la evolución de esta enfermedad?
3. ¿Cómo puede transmitirse esta infección?
4. ¿Cómo puede prevenirse esta infección y esta enfermedad? ¿Y tratarse?

Un hombre de 41 años adicto a drogas por vía intravenosa consulta por un cuadro de cansancio, náuseas y molestias abdominales. Presentaba febrícula, su orina era de color amarillo oscuro y su abdomen se encontraba distendido y era doloroso a la palpación. Los estudios serológicos demostraron la presencia de anticuerpos IgG contra el HBsAg, pero no se detectaron antígenos de virus de la hepatitis ni otros anticuerpos contra el VHB. El estudio de su suero mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa detectó genoma del virus de la hepatitis C (VHC).

5. ¿Está infectado este paciente por el VHB? ¿Ha estado el paciente infectado alguna vez por el VHB?
6. ¿Cuál es el pronóstico más probable en este paciente? ¿Y en otros pacientes con la misma infección?
7. ¿Cómo puede tratarse esta infección?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Virus de las hepatitis

Palabras clave

Hepatitis A: comienzo agudo/brusco, picornavirus, fecal-oral.
Hepatitis B: transmitida por la sangre, ETS, hepadnavirus, transcriptasa inversa, crónica, partícula de Dane, HBsAg.
Hepatitis C: crónica, transmitida por la sangre, flavivirus.
Hepatitis D: defectivo, virus cooperador de la hepatitis B, enfermedad fulminante.
Hepatitis E: fecal-oral, comienzo agudo/brusco, mujeres embarazadas.

Biología, virulencia y enfermedad

- La hepatopatía define los síntomas.
- Virus no líticos: la inmunidad mediada por células causa la sintomatología.
- Hepatitis A: picornavirus no lítico, comienzo agudo, sin secuelas.
- Hepatitis B: hepadnavirus, con envoltura, codifica transcriptasa inversa.
  - El seguimiento de la enfermedad se realiza mediante serología.
  - Se cronifica en el 5% de los casos, especialmente en los niños.
  - Riesgo de CHP.
- Hepatitis C: flavivirus.
  - Se cronifica en el 70% de los pacientes.
  - Riesgo de CHP y cirrosis tras evolución prolongada.
- Hepatitis D: parecido a un viroide, requiere al VHB como virus cooperador.
- Hepatitis E: hepevirus, virus parecido a los calicivirus, comienzo agudo, sin secuelas, grave en mujeres embarazadas.

Epidemiología

- VHA, VHE: transmisión fecal-oral.
- VHB, VHC, VHD: se propaga a través de la sangre, los tejidos y el semen; ETS.

Diagnóstico

- RT-PCR, ELISA.

Tratamiento, prevención y control

- VHA: vacuna inactivada, higiene.
- VHE: higiene.
- VHB: vacuna HBsAg de partículas parecidas a virus, cribado de los bancos de sangre, sexo seguro, fármacos antivirales.
- VHC: cribado de los bancos de sangre, sexo seguro, fármacos antivirales.
- VHD: vacunación contra el VHB.

CHP, carcinoma hepatocelular primario; *ELISA*, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *ETS*, enfermedad de transmisión sexual; *HBsAg*, antígeno de superficie de la hepatitis B; *RT-PCR*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; *VHA*, virus de la hepatitis A; *VHB*, virus de la hepatitis B; *VHC*, virus de la hepatitis C; *VHD*, virus de la hepatitis D; *VHE*, virus de la hepatitis E.

El alfabeto de los virus de la hepatitis engloba al menos seis virus, de A a E y G (tabla 55.1; en el cuadro 55.1 se expone un resumen). A pesar de que en todos los casos el órgano diana es el hígado y los síntomas básicos de la hepatitis son semejantes, presentan grandes diferencias en su estructura, mecanismo de replicación y mecanismo de transmisión, así como en la evolución temporal y las secuelas de la enfermedad que provocan. Los **virus de la hepatitis A** y de la **hepatitis B (VHA, VHB)** son los representantes clásicos de este grupo, mientras que los virus de las **hepatitis C, D, E** y **G (VHC, VHD [el agente delta], VHE, VHG)** se denominan **virus de la hepatitis no A no B (HNANB).** Existen otros virus que también pueden producir hepatitis.

Tabla 55.1

Características comparativas de los virus de la hepatitis

Característica	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Nombre común	«Infecciosa»	«Suero»	«No A, no B, postransfusión»	«Agente delta»	«Entérico no A, no B»
Estructura del virus	Picornavirus; cápside, ARN (+)	Hepadnavirus; envoltura, ADN	Flavivirus; envoltura, ARN (+)	Tipo viroide; envoltura, ARN circular	Hepevirus; cápside, ARN (+)
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual	Fecal-oral
Inicio	Brusco	Insidioso	Insidioso	Brusco	Brusco
Período de incubación (días)	15-50	45-160	14-180+	15-64	15-50
Gravedad	Leve	Ocasionalmente grave, cronicidad del 3-10% en adultos, del 30-90% en lactantes y niños	Habitualmente subclínica; cronicidad del 70%	Coinfección por VHB ocasionalmente grave; sobreinfección por VHB a menudo grave	Pacientes sanos, moderada; mujeres embarazadas, grave
Mortalidad	<0,5%	1-2%	Aprox. 4%	Elevada o muy elevada	Pacientes sanos, 1-2%; mujeres embarazadas, 20%
Cronicidad/estado de portador	No	Sí	Sí	Sí	No
Otras enfermedades asociadas	Ninguna	Carcinoma hepatocelular primario, cirrosis	Carcinoma hepatocelular primario, cirrosis	Cirrosis, hepatitis fulminante	Ninguna
Diagnóstico de laboratorio	Síntomas e IgM anti-VHA	Síntomas, títulos en suero de HBsAg, HBeAg e IgM anti-HBc, genoma	Síntomas y ELISA anti-VHC, pruebas genómicas	ELISA anti-VHD	—

ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; *HBc*, núcleo *(core)* de la hepatitis B; *HBeAg*, antígeno e de la hepatitis B; *HBsAg*, antígeno de superficie de la hepatitis B; *IgM*, inmunoglobulina M; *VHA*, virus de la hepatitis A; *VHB*, virus de la hepatitis B; *VHC*, virus de la hepatitis C; *VHD*, virus de la hepatitis D.

Cuadro 55.1 Todo lo que quiere saber sobre los virus de las hepatitis al estilo del Dr. Seuss; de K.S. Rosenthal

Hepatitis A, B, C
Hepatitis D, E, G
El hígado es la diana
Pero la respuesta inmunitaria me daña
El hígado sufre de la A a la G
Si el virus te comes no se quedará
E y A desaparecerán
Caca, agua y marisco te dan el A
Ese es el virus agudo que se va
Las embarazadas temen al E
Es mortal pero no para mí
B, C y también D
Sangre, tejidos y semen portan los tres
B y C no me abandonan
CHP por C y B
En los bebés, crónico por B
HBsAg por doquier
Anti-HBs y fuera enfermedad
Las vacunas lo consiguen, ya verás
Antivirales para el B y el C
Vacuna para A o B
Peligro de la A a la G
Ojos amarillos tendréis

CHP, carcinoma hepatocelular primario; *HBsAg,* antígeno de superficie de la hepatitis B.

Los virus de la hepatitis infectan e inician respuestas inflamatorias que lesionan el hígado, y provocan los clásicos **síntomas de ictericia y secreción de enzimas hepáticas.** El virus específico implicado en cada trastorno se puede distinguir por la evolución, la naturaleza y la serología del cuadro. Estos virus se diseminan con rapidez debido a que los individuos infectados son infecciosos con anterioridad a la aparición de la sintomatología o incluso sin llegar a presentarla en absoluto.

La **hepatitis A,** que a veces se conoce como **hepatitis infecciosa,** está provocada por un picornavirus, un virus de ácido ribonucleico (ARN), se transmite por vía fecal-oral, tiene un período de incubación de aproximadamente 1 mes, tras el cual aparecen bruscamente síntomas de ictericia, no provoca una afección crónica del hígado y rara vez da lugar a un cuadro mortal.

La **hepatitis B,** antiguamente conocida como **hepatitis sérica,** es causada por un hepadnavirus con un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN), se transmite por vía parenteral a través de sangre o agujas, por contacto sexual y por vía perinatal, tiene un período medio de incubación de aproximadamente 3 meses, tras el cual *aparecen insidiosamente síntomas de ictericia progresiva;* va seguida de hepatitis crónica en el 5-10% de los pacientes, y se ha relacionado causalmente con el carcinoma hepatocelular primario (CHP). Más de un tercio de la población mundial se ha infectado por el VHB, lo que origina entre 1 y 2 millones de muertes al año. Sin embargo, la incidencia de la infección por el VHB se está reduciendo, especialmente en los lactantes, gracias al desarrollo y uso de la vacuna de subunidades contra este virus.

El **VHC,** un flavivirus con genoma de ARN, se propaga por las mismas vías que el VHB y está también muy extendido, con más de 170 millones de portadores de la enfermedad con infección crónica, tiene mayor propensión que el VHB a provocar infecciones asintomáticas y enfermedad crónica, y aumenta el riesgo de sufrir CHP.

El **VHG** también es un flavivirus y da lugar a infecciones crónicas.

El **VHE** es un virus entérico encapsulado de otra familia, con un genoma de ARN, que origina una enfermedad semejante a la asociada al VHA, aunque puede causar una enfermedad grave en embarazadas.

La **hepatitis D,** o **hepatitis delta,** es peculiar debido a que precisa un VHB que se replique activamente como «virus auxiliar», por lo que solamente afecta a pacientes con infección activa por el VHB. El VHB proporciona la envoltura para el ARN del VHD y sus antígenos. El VHD agrava la sintomatología provocada por el VHB.

Virus de la hepatitis A

El VHA provoca una hepatitis infecciosa que se transmite por vía fecal-oral. Las infecciones por el VHA suelen ser el resultado del consumo de agua contaminada, marisco u otro tipo de alimentos. El VHA es un **picornavirus** que anteriormente se denominaba *enterovirus 72,* pero que se ha reclasificado en su propio género, *Hepatovirus*.

Estructura

El VHA tiene una **cápside desnuda icosaédrica** de 27 nm que rodea un genoma de **ARN monocatenario de sentido positivo** constituido aproximadamente por 7.470 nucleótidos (fig. 55.1). Al tratarse de un picornavirus, el genoma del VHA tiene una proteína VPg unida al extremo 5′ y una secuencia de poliadenilato unida al extremo 3′. La cápside es aún más estable al ácido y otros tratamientos que la de otros picornavirus (cuadro 55.2). Solamente existe un serotipo de VHA, aunque hay múltiples genotipos.

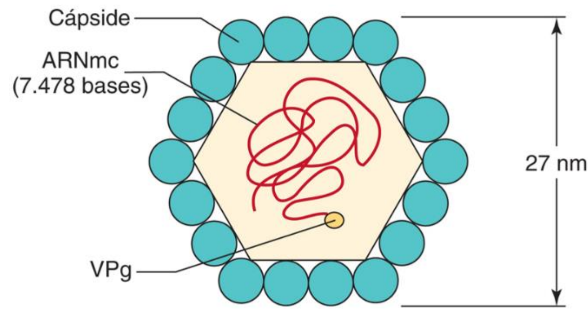


FIG. 55.1 Estructura del picornavirus de la hepatitis A. La cápside icosaédrica está formada por cuatro polipéptidos víricos (VP1 a VP4). En el interior de la cápside hay un ácido ribonucleico monocatenario de sentido positivo *(ARNmc)* que contiene una proteína genómica vírica *(VPg)* unida a su extremo 5′.

Cuadro 55.2 Características del virus de la hepatitis A

Estable a:

Acidez a pH 1
Disolventes (éter, cloroformo)
Detergentes
Agua salada, aguas freáticas (meses)
Desecación (estable)

Temperatura:

4 °C durante semanas: estable
56 °C durante 30 minutos: estable
61 °C durante 20 minutos: inactivación parcial

Inactivado con:

Cloración adecuada del agua potable
Formol (0,35%, 37 °C, 72 horas)
Ácido peracético (2%, 4 horas)
β-propiolactona (0,25%, 1 hora)
Radiación ultravioleta (2 μW/cm²/min)

Replicación

El VHA se replica de manera semejante a otros picornavirus (v. cap. 46). Interacciona específicamente con el receptor celular del VHA glucoproteína 1 (RCVHA-1, también conocido como inmunoglobulina de linfocitos T y proteína de dominio de mucina) expresado en los hepatocitos y en los linfocitos T. La estructura del RCVHA-1 puede variar entre diferentes individuos, de modo que ciertas formas específicas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, a diferencia de otros picornavirus, el VHA no es citolítico y se libera por exocitosis. Los cultivos de laboratorio de VHA se han adaptado al crecimiento en estirpes celulares primarias y continuas de riñón de mono, pero las cepas clínicas son difíciles de cultivar en cultivos celulares.

Patogenia

El VHA se ingiere y es probable que llegue a la circulación sanguínea a través del revestimiento epitelial de la bucofaringe o los intestinos para alcanzar su objetivo, las células parenquimatosas del hígado (fig. 55.2). El virus se replica en los hepatocitos y en las células de Kupffer. En estas células se producen virus que después se secretarán con la bilis y desde ahí llegarán a las heces. El virus se elimina en grandes cantidades con las heces, aproximadamente 10 días antes de que aparezcan síntomas de ictericia o se puedan detectar anticuerpos.

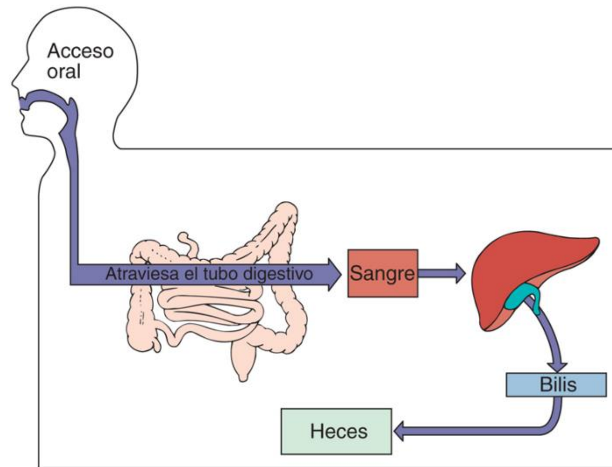


FIG. 55.2 Diseminación del virus de la hepatitis A por el organismo.

El VHA se replica lentamente en el hígado sin producir efectos citopáticos manifiestos. A pesar de que el interferón limita la replicación vírica, se necesitan los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T citotóxicos para destruir las células infectadas. Los anticuerpos, el complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos también facilitan la eliminación del virus y la inducción de la inmunopatología. La ictericia, resultado de las lesiones hepáticas, aparece por la inflamación del hígado cuando se pueden detectar las respuestas inmunitarias celulares y humorales contra el virus. La protección conferida por los anticuerpos contra una nueva infección dura toda la vida.

La patología hepática provocada por la infección por el VHA no se puede distinguir histológicamente de la causada por el VHB. Es muy probable que esté relacionada con la inmunopatología y no se trate de una citopatología inducida por el virus. Sin embargo, **a diferencia del VHB, el VHA es incapaz de iniciar una infección crónica** y no está relacionado con el cáncer de hígado.

Epidemiología

Aproximadamente, el 40% de los casos agudos de hepatitis se asocian al VHA (cuadro 55.3). En una comunidad, el virus se disemina con rapidez debido a que la mayoría de los individuos infectados son infecciosos entre 10 y 14 días antes de que aparezcan los síntomas, y el 90% de los niños infectados y entre el 25 y el 50% de los adultos presenta **infecciones inaparentes, aunque productivas.**

Cuadro 55.3 Epidemiología de los virus de las hepatitis A y E

Factores de la enfermedad/víricos

Las cápsides de los virus son muy resistentes a la inactivación.
El período de contagio se extiende desde antes hasta después de los síntomas.
Los virus pueden originar una diseminación asintomática.

Transmisión

Los virus se pueden transmitir por la vía fecal-oral.
La ingestión de alimentos y agua contaminados puede provocar una infección.
El VHA en el marisco procede de agua residual contaminada.
El VHE procede de cerdos y caza.
Los virus pueden ser transmitidos por manipuladores de alimentos, empleados de guarderías y niños.

¿Quién corre riesgos?

Individuos de zonas superpobladas, con higiene deficiente.
Viajeros a regiones de riesgo elevado:

Niños: enfermedad moderada, posiblemente asintomática; las guarderías son una fuente importante de diseminación del VHA.
Adultos: aparición súbita de la hepatitis.
Mujeres embarazadas: mortalidad elevada asociada al VHE.

Geografía/estación

Distribución mundial.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

Buena higiene.
VHA: protección humoral pasiva de anticuerpos para los contactos:

Vacuna inactivada.
Vacuna atenuada en China.

VHA, virus de la hepatitis A; *VHE,* virus de la hepatitis E.

El virus se elimina con las heces en grandes cantidades y se difunde por la **vía fecal-oral.** El virus se disemina a través del agua contaminada, los alimentos y las manos sucias. El VHA es resistente a los detergentes, el pH ácido (pH 1) y las temperaturas de hasta 60 °C, y puede sobrevivir durante muchos meses en agua dulce y salada. Las aguas residuales sin tratar o tratadas incorrectamente pueden contaminar el agua corriente y el marisco. Los mariscos, especialmente las almejas, las ostras y los mejillones, son una importante fuente del virus como consecuencia de su eficaz actividad filtradora, por lo que pueden concentrar las partículas víricas incluso a partir de soluciones diluidas. Este fenómeno quedó muy claro en la epidemia de VHA que se produjo en Shanghái (China) en 1988, cuando 300.000 individuos se infectaron con el virus tras consumir almejas procedentes de un río contaminado por aguas residuales.

Los brotes de VHA suelen producirse a partir de un origen común (p. ej., agua corriente, restaurante, guardería). La diseminación asintomática y el prolongado período de incubación (15 a 40 días) dificultan la identificación de dicho origen. Las guarderías son una importante fuente de diseminación del virus entre los niños y sus padres. Debido a la circulación diaria de un gran número de niños y personal en las escuelas infantiles, el número de contactos con riesgo de contraer una infección por el VHA en una sola guardería puede ser muy alto.

Las infecciones por el VHA son relativamente frecuentes, y su incidencia es mayor en condiciones de higiene deficientes y hacinamiento. La mayoría de los individuos infectados por el VHA en los países en vías de desarrollo son niños que tienen un cuadro moderado para después adquirir una protección inmunitaria durante toda la vida contra nuevas infecciones. En Estados Unidos, la incidencia ha disminuido notablemente con el uso de la vacuna.

Enfermedades clínicas

Los síntomas provocados por el VHA son muy similares a los provocados por el VHB y se deben a las lesiones hepáticas producidas por la respuesta inmunitaria. Los **síntomas aparecen bruscamente** entre 15 y 50 días después de la exposición, se intensifican durante 4 a 6 días antes del comienzo de la fase ictérica (ictericia) y pueden durar hasta 2 meses (fig. 55.3). Los síntomas iniciales consisten en fiebre, astenia, náuseas, pérdida de apetito, vómitos y dolor abdominal. La fase ictérica viene indicada por la presencia de ictericia, orina oscura (bilirrubinuria) y heces pálidas, y puede acompañarse de dolor abdominal. Tal como se ha comentado anteriormente, la enfermedad es más moderada en los niños que en los adultos y suele ser asintomática. La ictericia se observa en el 70-80% de los adultos, pero tan solo en el 10% de los niños (<6 años). Durante el período de ictericia, la intensidad de los síntomas va disminuyendo. La diseminación del virus a través de las heces precede en unos 14 días a la aparición de los síntomas, y se detiene al cesar estos. En el 99% de los casos se consigue una curación completa de los casos a las 2-4 semanas del inicio.

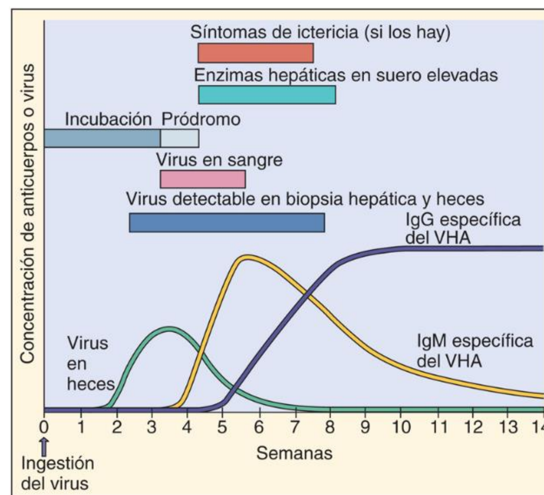


FIG. 55-3 Evolución cronológica de la infección por el virus de la hepatitis A *(VHA)*. Se debe tener en cuenta que el paciente es contagioso antes de la aparición de los síntomas y que los síntomas se correlacionan con el comienzo de las respuestas inmunitarias. *Ig*, inmunoglobulina.

La hepatitis fulminante es menos probable en la infección por el VHA, aunque afecta de 1 a 3 individuos de cada 1.000, y su tasa de mortalidad es del 80%. A diferencia del VHB, rara vez se producen síntomas relacionados con la formación de complejos inmunitarios (p. ej., artritis, exantema) en personas infectadas por el VHA.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por el VHA generalmente se basa en la evolución cronológica de la sintomatología clínica, la identificación de una fuente infectada conocida y, lo que es más fiable, los resultados obtenidos con análisis serológicos específicos. La mejor forma de identificar una infección aguda por el VHA consiste en la detección de la IgM anti-VHA mediante un análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). El aislamiento del virus no se intenta debido a que no existen sistemas eficaces de cultivos tisulares para ello. También se puede detectar el ARN vírico en la sangre o las heces mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o análisis de PCR en tiempo real para seguir la evolución de la enfermedad.

Tratamiento, prevención y control

La diseminación del VHA se reduce al interrumpir la transmisión fecal-oral del virus. Esto se consigue evitando el consumo de comida o agua potencialmente contaminadas y, especialmente, de marisco crudo, y con un procesado adecuado de las aguas residuales. El lavado correcto de las manos, sobre todo en guarderías, hospitales mentales y otras instalaciones sanitarias, reviste una importancia clave. En general, el tratamiento con cloro del agua potable basta para eliminar el virus.

La **profilaxis con inmunoglobulina sérica** administrada antes o al principio del período de incubación (es decir, menos de 2 semanas después de la exposición) tiene una eficacia del 80 al 90% en la prevención de la aparición de enfermedad clínica.

La administración de una **vacuna inactivada contra el VHA** está recomendada en todos los niños mayores de 1 año y en los adultos de alto riesgo de infección, incluidos aquellos que van a viajar a regiones endémicas, los drogadictos por vía intravenosa y los hombres homosexuales. La vacuna se administra en dos dosis, separadas 6 meses entre sí, y puede administrarse con la vacuna del VHB. En China se utilizan vacunas atenuadas contra el VHA. Tan solo existe un serotipo de VHA, y el virus solamente infecta a los seres humanos; todos estos son factores que ayudan a garantizar el éxito de un programa de vacunación.

Virus de la hepatitis B

El VHB es el principal representante de los **hepadnavirus.** En esta familia se incluyen otros miembros (cuadro 55-4), como los virus de la hepatitis de la marmota, de la ardilla y del pato. Estos virus tienen tropismos tisulares y un abanico de huéspedes limitados. El VHB infecta el hígado y, en menor medida, los riñones y el páncreas del ser humano y el chimpancé. Los adelantos de la biología molecular han hecho posible estudiar el VHB a pesar de su limitado abanico de huéspedes y de la carencia de un sistema de cultivos celulares adecuado para su crecimiento *in vitro*.

Cuadro 55-4 Características propias de los hepadnavirus

El virus tiene un virión con envoltura que contiene un genoma de ADN circular, parcialmente bicatenario.
Se replica mediante un ARN intermedio circular que se solapa.
El virus codifica y lleva una transcriptasa inversa.
El virus codifica varias proteínas (HBsAg [L, M, S], antígenos HBe/HBc) que comparten secuencias genéticas, pero con distintos codones de inicio.
El VHB tiene un tropismo tisular estricto por el hígado.
Las células infectadas por el VHB producen y segregan grandes cantidades de partículas de HBsAg que carecen de ADN.
El genoma del VHB se puede integrar en el cromosoma de la célula huésped.

ADN, ácido desoxirribonucleico; *ARN,* ácido ribonucleico; *HBc,* antígeno del núcleo *(core)* de la hepatitis B; *HBe,* antígeno e de la hepatitis B; *HBsAg,* antígeno de superficie de la hepatitis B; *VHB,* virus de la hepatitis B.

Estructura

El VHB es un virus de ADN pequeño con envoltura que presenta varias propiedades poco comunes (fig. 55.4). En concreto, su **genoma es una pequeña cadena circular de ADN parcialmente bicatenario** formado por tan solo 3.200 bases. A pesar de ser un virus de ADN, el VHB codifica una **transcriptasa inversa (RI)** y se replica mediante un **intermediario de ARN.**

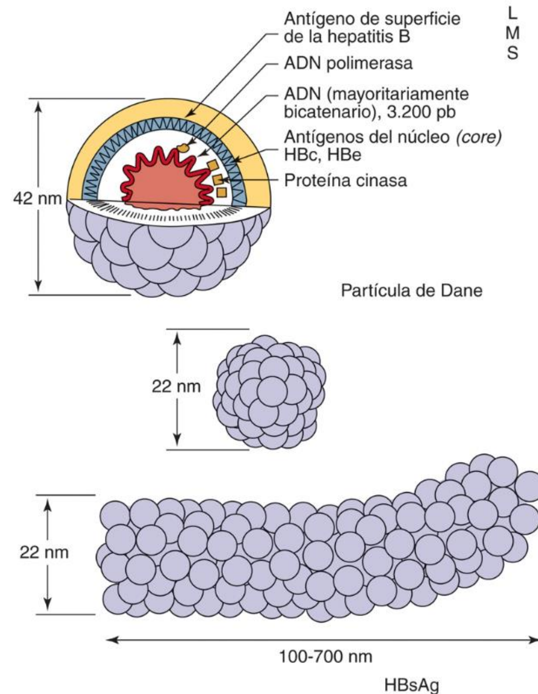


FIG. 55.4 Virus de la hepatitis B (partícula de Dane) y partículas del antígeno de superficie de la hepatitis B *(HBsAg).* El HBsAg esférico consiste esencialmente en la forma S del HBsAg con algo de M. El HBsAg filamentoso tiene formas S, M y L. *ADN,* ácido desoxirribonucleico; *L,* gp42; *M,* gp36; *pb,* par de bases; *S,* gp27.

El virión, también denominado **partícula de Dane,** tiene un diámetro de 42 nm. Su estabilidad es excepcionalmente elevada para un virus con envoltura. Los viriones resisten el tratamiento con éter, el pH bajo, la congelación y el calor moderado. Estas características facilitan la transmisión de una persona a otra y dificultan la desinfección adecuada.

El **virión del VHB contiene una proteína cinasa y una polimerasa** con actividad de RI y ribonucleasa H, una proteína P adherida al genoma que está rodeada del **antígeno del núcleo *(core)* de la hepatitis B (HBcAg)** y una envoltura que contiene la glucoproteína del **antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).** La proteína del **antígeno e de la hepatitis B (HBeAg)** comparte la mayor parte de su secuencia de proteínas con HBcAg, pero las células la procesan de forma distinta, se secreta principalmente hacia el suero, no se autoensambla (como los antígenos de la cápside del núcleo) y expresa distintos determinantes antigénicos.

En el suero de las personas infectadas se liberan **partículas que contienen HBsAg,** las cuales superan el número de viriones. Estas partículas pueden ser esféricas (aunque menores que la partícula de Dane) o bien filamentosas (v. fig. 55.4). Son inmunógenas y se emplearon en la primera vacuna comercial contra el VHB.

El HBsAg, inicialmente denominado *antígeno Australia,* incluye tres glucoproteínas (L, M y S) codificadas por el mismo gen y leídas en el mismo marco de lectura, pero traducidas a proteínas a partir de distintos codones AUG (adenina, uracilo, guanina) de inicio. La glucoproteína S (gp27; de 24 a 27 kDa) está incluida completamente en la glucoproteína M (gp36; de 33 a 36 kDa), que a su vez está contenida en la glucoproteína L (gp42; de 39 a 42 kDa). Todas ellas comparten las mismas secuencias de aminoácidos en su extremo C-terminal. En el virión se encuentran las tres formas de HBsAg. La glucoproteína S es el componente principal de las partículas de HBsAg. Se asocia de forma espontánea en partículas esféricas de 22 nm que se desprenden de las células. Las partículas filamentosas de HBsAg encontradas en el suero contienen esencialmente glucoproteína S, además de pequeñas cantidades de glucoproteínas M y L, así como otras proteínas y lípidos. Hay 10 genotipos y serotipos del VHB.

Replicación

La replicación del VHB es peculiar debido a diversos motivos (v. cuadro 55.4). En primer lugar, el VHB tiene un tropismo por el hígado muy definido. Su pequeño genoma también impone restricciones, como ilustran sus características de transcripción y traducción. Además, *el VHB se replica a través de un intermediario de ARN y produce y secreta partículas que actúan como señuelos antigénicos (HBsAg)* (fig. 55.5).

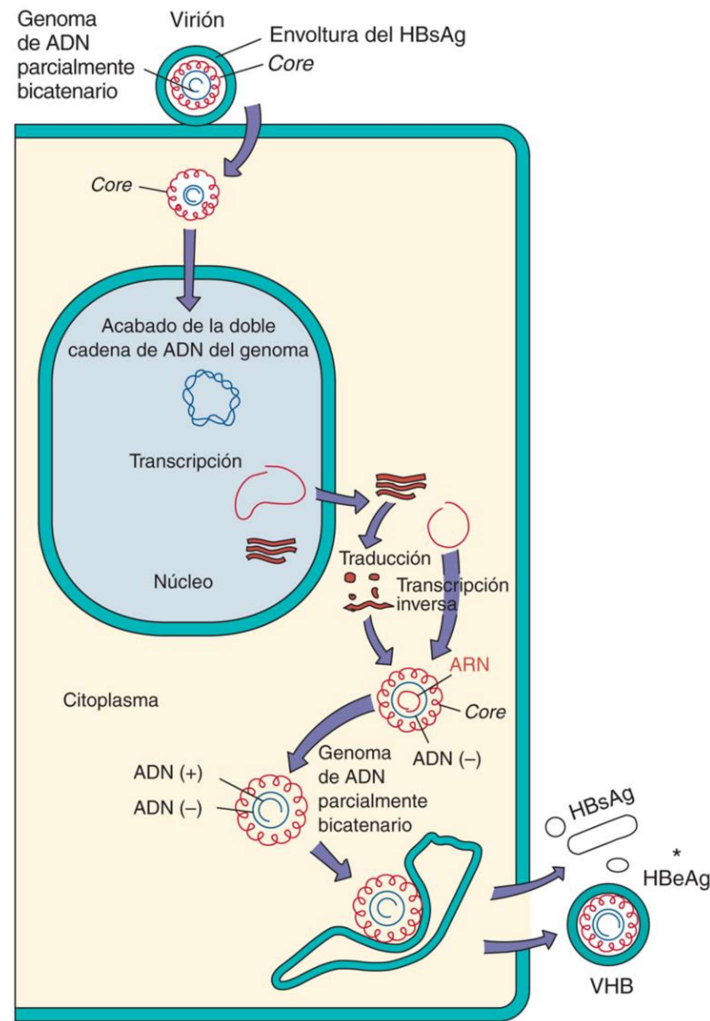


FIG. 55.5 Replicación del virus de la hepatitis B *(VHB)*. Después de entrar en el hepatocito y desenvolver el *core* de la nucleocápside, el genoma de ácido desoxirribonucleico *(ADN)* bicatenario parcial se transfiere al núcleo de la célula y es completado. La transcripción del genoma da lugar a cuatro ARN mensajeros (ARNm), entre los que se encuentra una molécula de ARNm de longitud mayor que el genoma (3.500 bases). A continuación, el ARNm pasa al citoplasma y se traduce en una proteína. Las proteínas del *core* se ensamblan alrededor del ARNm de 3.500 bases y se sintetiza ADN de sentido negativo mediante la actividad de una transcriptasa inversa en el *core*. A continuación, el ácido ribonucleico *(ARN)* se degrada a la vez que se sintetiza el ADN de sentido positivo (+). El *core* lleno se asocia con membranas del retículo endoplasmático que contienen HBsAg, adquiere su envoltura antes de finalizar el ADN de sentido positivo y luego se desprende por exocitosis con partículas que contienen HBsAg. *HBeAg*, antígeno e de la hepatitis B; *HBsAg*, antígeno de superficie de la hepatitis B.

La adhesión del VHB a los hepatocitos está mediada por las glucoproteínas HBsAg. El receptor de las células hepáticas es el cotransportador de sodio/ácidos biliares (polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio). Cuando penetra en la célula huésped, la nucleocápside introduce el genoma en el núcleo, donde la cadena parcial de ADN se completa para transformarse en un círculo completo de ADN bicatenario, que es un minicromosoma vírico. La transcripción del genoma está controlada por elementos celulares de transcripción que se encuentran en los hepatocitos. El ADN se transcribe en tres clases principales (2.100, 2.400 y 3.500 bases) y dos clases secundarias (900 bases) de ARN mensajeros (ARNm) superpuestos (fig. 55.6). El ARNm de 3.500 bases tiene una longitud mayor que el genoma. Codifica los antígenos HBc y HBe, la polimerasa y un cebador proteico para la replicación del ADN, además de servir de molde para la replicación del genoma. Las HBc y HBe son proteínas similares que se producen a partir de distintos codones de inicio en fase de ARNm relacionados. Esto hace que haya diferencias en su procesamiento y estructura, con liberación del antígeno HBe desde la célula e incorporación del antígeno HBc al virión. Igualmente, el ARNm de 2.100 bases codifica las glucoproteínas pequeñas y medianas a partir de distintos codones de inicio coordinados. El ARNm de 2.400 bases que codifica la glucoproteína mayor se superpone al ARNm de 2.100 bases. El ARNm de 900 bases codifica la proteína X que estimula la replicación vírica como transactivadora de la transcripción y como una proteína cinasa.

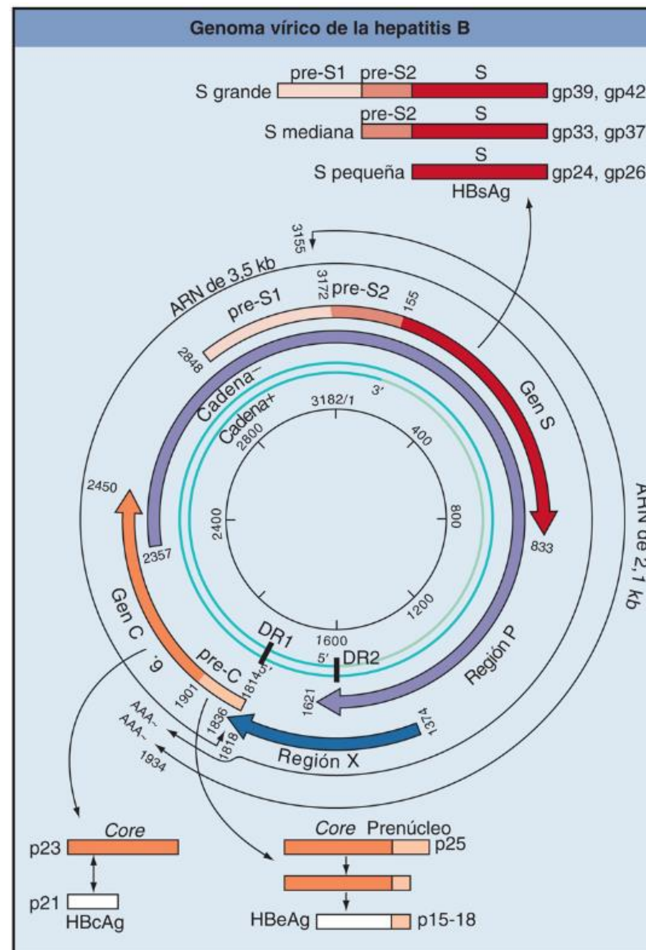


FIG. 55.6 ADN, ARN, ARN mensajero (ARNm) y proteínas del virus de la hepatitis B. Los *círculos verdes internos* representan el genoma de ADN y el número de nucleótidos se detalla en el centro. DR1 y DR2 son secuencias repetidas directas de ADN que desempeñan un destacado papel en la replicación y la integración del genoma. El transcrito de 3.500 bases *(círculo negro de trazo fino más externo)* tiene una longitud mayor que el genoma y constituye el molde para la replicación del genoma. Los arcos destacados en un trazo más grueso representan ARNm para las proteínas víricas. Obsérvese que varias proteínas se traducen a partir de una misma molécula de ARNm, pero lo hacen a partir de distintos codones AUG, y que los diferentes ARNm se solapan entre sí. *AAA,* poli-A (poliadenilato) en el extremo 3′ del ARNm; *AUG,* adenina, uracilo, guanina; *C,* ARNm C para el antígeno del núcleo *[core]* (HBcAg); *HBsAg,* antígeno de superficie de la hepatitis B; *P,* polimerasa; *S,* ARNm para el HBsAg; *X,* ARNm X. (De Cohen, J., Powderly, W.G., Opal, S.M., 2010. *Infectious Diseases*, third ed. Mosby, Philadelphia, PA.)

La replicación del genoma empieza con la producción de un ARNm de 3.500 bases de longitud mayor que el genoma. Se halla en la nucleocápside del *core* que contiene la ADN polimerasa dependiente de ARN (proteína P). Esta polimerasa tiene actividad de **RI** y ribonucleasa H, pero el VHB carece de la actividad integrasa observada en la enzima de los retrovirus. El ARN de 3.500 bases actúa como molde para la síntesis de una molécula de ADN de cadena negativa a partir de un cebador proteico de la proteína P que permanece unido al extremo 5′ mediante un enlace covalente. Después de esto, el ARN es degradado por la actividad ribonucleasa H a medida que se sintetiza el ADN de cadena positiva a partir del molde de ADN de sentido negativo. Sin embargo, este proceso es interrumpido por la adquisición de envoltura de la nucleocápside en las membranas del retículo endoplasmático que contienen HBsAg, capturando de esta manera genomas que contienen una cadena de ADN circular completa y una incompleta. A continuación, el virión y las partículas que contienen HBsAg abandonan el hepatocito por exocitosis sin destruir la célula.

Todo el genoma se puede integrar también en la cromatina de la célula huésped. A menudo, en el citoplasma de las células que contienen ADN integrado del VHB se puede detectar HBsAg, pero no otras proteínas. Se ha encontrado ADN vírico integrado en células de carcinomas hepatocelulares.

Patogenia e inmunidad

El VHB es un virus no citolítico que causa enfermedad al iniciar la inflamación del hígado. El VHB puede provocar una enfermedad aguda o crónica, sintomática o asintomática. El hecho de que se produzca uno u otro de estos fenómenos depende de la respuesta inmunitaria de la persona a la infección (fig. 55.7).

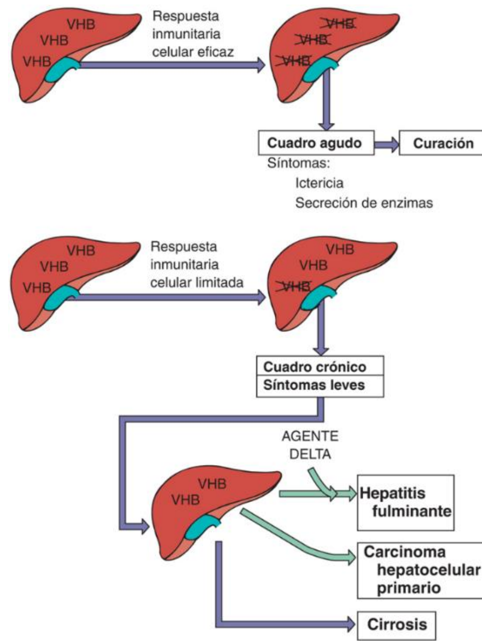


FIG. 55.7 Principales determinantes de la infección aguda y crónica por el virus de la hepatitis B *(VHB)*. El VHB infecta el hígado pero no provoca la citopatología directamente. La lisis inmunitaria celular de las células infectadas produce los síntomas y elimina la infección. Una inmunidad insuficiente puede dar lugar a un cuadro crónico. El cuadro crónico por el VHB predispone a una persona a padecer cuadros más graves. Las *flechas moradas* indican síntomas; las *flechas verdes* indican un posible cuadro resultante.

La principal fuente de virus infecciosos es la sangre, aunque el VHB se puede encontrar en el semen, la saliva, la leche, las secreciones vaginales y menstruales y el líquido amniótico. La forma más eficaz de adquirir el VHB es por inoculación directa del virus en la sangre (fig. 55.8). Otras vías habituales pero menos eficaces de infección son el contacto sexual y el parto. El virus empieza a replicarse en los hepatocitos en el plazo de 3 días desde su adquisición, con mínimo efecto citopático. Puede que los síntomas no se observen hasta 45 días después o más, porque su causa es principalmente inmunopatológica. La dosis infecciosa, la vía de infección y la respuesta inmunitaria de la persona determinan el período de incubación. La infección evoluciona durante un período relativamente prolongado sin provocar lesiones hepáticas (p. ej., elevación de los valores de enzimas hepáticas) o síntomas. Las copias del genoma del VHB se mantienen en el núcleo durante períodos prolongados en forma de pequeños minicromosomas de ADN circular, o pueden integrarse en la cromatina del hepatocito. Los minicromosomas pueden generar virus y HBsAg. La acumulación intracelular de formas filamentosas de HBsAg puede originar la citopatología de vidrio esmerilado del hepatocito característica de la infección por el VHB. Las partículas de HBsAg continúan siendo secretadas en sangre incluso después de que haya finalizado la producción de viriones y hasta la desaparición de la infección. *Un individuo es infeccioso cuando pueden detectarse en sangre los componentes HBsAg y HBeAg del virión.*

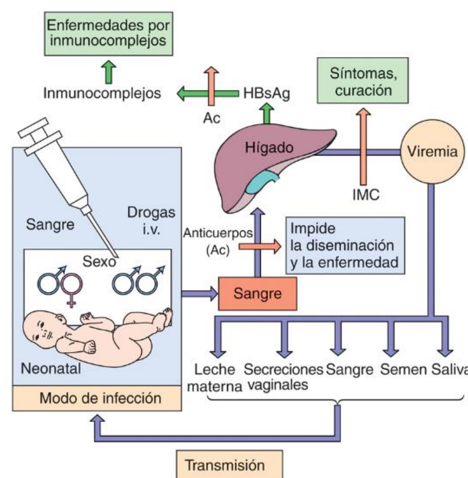


FIG. 55.8 Diseminación del virus de la hepatitis B (VHB) en el organismo. La infección inicial por el VHB se contrae a través de una inyección, sexo sin protección y parto. A continuación, el virus se extiende hasta el hígado, se replica, induce una viremia y se transmite por diversas secreciones corporales además de la sangre para iniciar un nuevo ciclo. Los síntomas están provocados por la inmunidad celular *(IMC)* y los inmunocomplejos formados entre los anticuerpos y el antígeno de superficie de la hepatitis B *(HBsAg)*. *i.v.*, vía intravenosa.

La inmunidad celular y la inflamación son las responsables de la aparición de los síntomas y la resolución eficaz de la infección por el VHB tras la destrucción de los hepatocitos infectados. Una respuesta insuficiente de los linfocitos T contra esta infección generalmente provoca síntomas moderados, la incapacidad de eliminar la infección y la aparición de la hepatitis crónica («sin sufrimiento no hay ganancia») (v. fig. 55.7). La infección crónica también disminuye la concentración de linfocitos T CD8, lo que impide la destrucción de las células infectadas. Los anticuerpos (generados por la vacuna) pueden conferir protección contra la infección inicial al evitar la entrada del virus en el hígado. En una fase ulterior de la infección, las abundantes moléculas de HBsAg en el suero se unen a los anticuerpos neutralizantes e inhiben su acción, lo que limita su capacidad para curar una infección. Los inmunocomplejos formados entre HBsAg y anticuerpos anti-HBs contribuyen a la aparición de las reacciones de hipersensibilidad (tipo III), lo que provoca problemas como vasculitis, artralgias, exantema y lesiones renales.

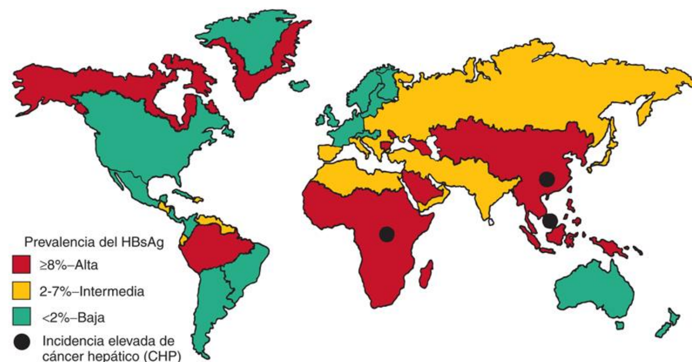
Los anticuerpos contra HBc y HBe están presentes en el suero, pero no pueden neutralizar la infección y no son protectores. La proteína HBeAg y el HBsAg son liberados desde la célula, provocan la síntesis de anticuerpos en la sangre y se exponen a estos, y se unen a sus correspondientes anticuerpos. Por ello, los anticuerpos anti-HBe y anti-HBs no se pueden detectar mientras se produce el antígeno. El antígeno HBc se encuentra presente en las células o los viriones y es inaccesible para los anticuerpos circulantes en sangre. Como resultado, los anti-HBc quedan libres y son detectables a lo largo y después del curso de la infección.

Los lactantes y niños pequeños todavía tienen una respuesta inmunitaria celular inmadura y su capacidad de eliminar la infección es inferior, pero presentan un número menor de lesiones tisulares y síntomas más leves. Hasta el 90% de los lactantes infectados durante el período perinatal se convierten en portadores crónicos. En este grupo de población, la replicación vírica se mantiene a lo largo de un período prolongado.

Durante la fase aguda de la infección, el parénquima hepático sufre cambios degenerativos que consisten en hinchazón celular y necrosis, especialmente en los hepatocitos que rodean la vena central de un lóbulo hepático. El infiltrado celular inflamatorio está compuesto principalmente por linfocitos. La inflamación que daña los tejidos se debe a la acción combinada de las células citolíticas y las citocinas inflamatorias que producen. La resolución de la infección hace posible la regeneración del parénquima. Las infecciones fulminantes, la activación de infecciones crónicas o la coinfección por el agente delta pueden ocasionar lesiones hepáticas permanentes y cirrosis.

Epidemiología

En Estados Unidos, más de 12 millones de personas se han infectado por el VHB (1 de cada 20) y cada año provoca 5.000 fallecimientos. A nivel mundial, una de cada tres personas está infectada por el VHB y se producen aproximadamente un millón de muertes anuales. Más de 350 millones de personas sufren infección crónica por el VHB en todo el mundo. En los países en vías de desarrollo, hasta un 15% de la población puede infectarse al nacer o durante la infancia. Se han observado tasas elevadas de seropositividad en Italia, Grecia, África y el Sudeste Asiático (fig. 55.9). En algunas zonas del mundo (sur de África y Sudeste Asiático), la tasa de seroconversión alcanza hasta el 50%. En estas regiones, el CHP, una secuela a largo plazo de la infección, también es endémico.



HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B. (Por cortesía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia.)

Los numerosos portadores crónicos asintomáticos que llevan el virus en la sangre y en otras secreciones corporales facilitan la diseminación del virus. En Estados Unidos, entre el 0,1 y el 0,5% de la población global son portadores crónicos, aunque esto es muy poco en comparación con muchas otras zonas del mundo. La condición de portador puede durar toda la vida.

El virus se transmite por las vías sexual, parenteral y perinatal. La transmisión tiene lugar a través de transfusión de sangre y hemoderivados contaminados, agujas compartidas, acupuntura, *piercing* o tatuajes, o por contactos personales muy íntimos que impliquen intercambio de semen, saliva y secreciones vaginales (p. ej., relaciones sexuales, parto) (v. fig. 55.8). El personal médico corre el riesgo de sufrir accidentes como pinchazos de agujas o de instrumentos afilados. En el cuadro 55.5 se ofrece una lista de personas de alto riesgo. La promiscuidad sexual y el consumo de drogas son los principales factores de riesgo de la infección por el VHB. El VHB se puede transmitir a los recién nacidos por contacto a través de la sangre de la madre durante el parto y con la leche materna. Los recién nacidos de madres positivas crónicas son los que corren el mayor riesgo de infección. El cribado serológico de las unidades donadas en los bancos de sangre ha reducido mucho el riesgo de adquirir el virus con sangre o hemoderivados contaminados. Los hábitos sexuales más seguros adoptados para prevenir la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la administración de la vacuna del VHB también han contribuido a la reducción de la transmisión y la incidencia del VHB.

Cuadro 55.5 Grupos de alto riesgo de infección por virus de la hepatitis B

Individuos de regiones endémicas (p. ej., China, partes de África, Alaska, islas del Pacífico).
Recién nacidos de madres con hepatitis B crónica.
Adictos a drogas por vía parenteral.
Individuos con múltiples parejas sexuales.
Personal sanitario que está en contacto con sangre.
Residentes y miembros del personal de instituciones para discapacitados mentales.
Hemofílicos y otros pacientes que necesitan tratamientos con sangre y hemoderivados[a].
Pacientes de hemodiálisis y receptores de sangre y de órganos[a].

[a] El cribado de sangre, los hemoderivados y los órganos para trasplante ha minimizado el riesgo.

Una de las principales preocupaciones sobre el VHB es su asociación al CHP. Este tipo de carcinoma probablemente provoca entre 250.000 y 1 millón de muertes al año en todo el mundo; en Estados Unidos, al CHP se le atribuyen aproximadamente 5.000 muertes al año.

Enfermedades clínicas

Infección aguda

Como ya se ha observado, la presentación clínica del VHB en los niños es menos grave que en los adultos, y la infección puede ser incluso asintomática. Hasta en el 25% de los infectados por el VHB aparece una enfermedad clínicamente manifiesta (figs. 55.10 a 55.12).

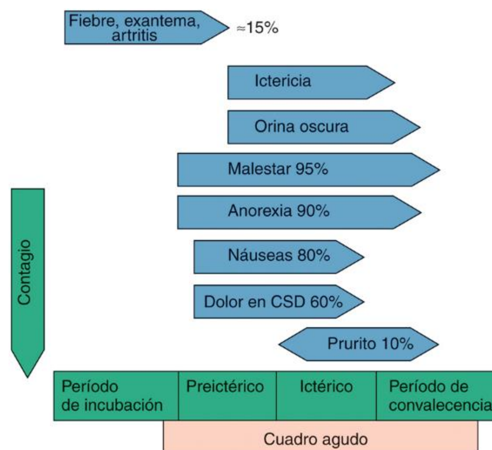


FIG. 55.10 Los síntomas de la hepatitis B vírica aguda típica se relacionan con los cuatro períodos clínicos de esta enfermedad. *CSD*, cuadrante superior derecho. (Modificada de Hoofnagle, J.H., 1983. Type A and type B hepatitis. *Lab Med* 14:705-716.)

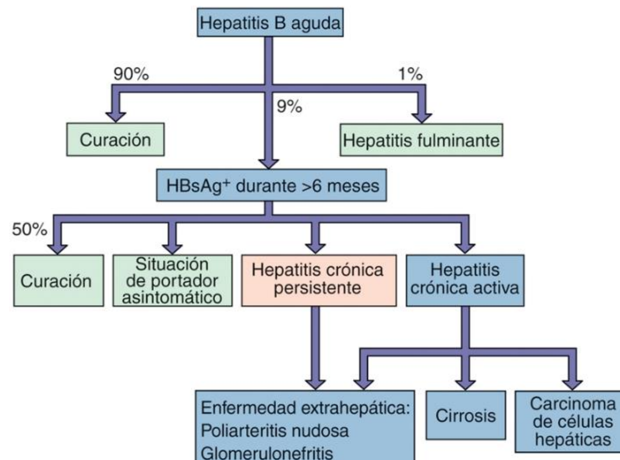


FIG. 55.11 Desenlaces clínicos de la infección aguda por el virus de la hepatitis B. *HBsAg*, antígeno de superficie de la hepatitis B. (Modificada de White, D.O., Fenner, F., 1986. *Medical Virology*, third ed. Academic, New York, NY.)

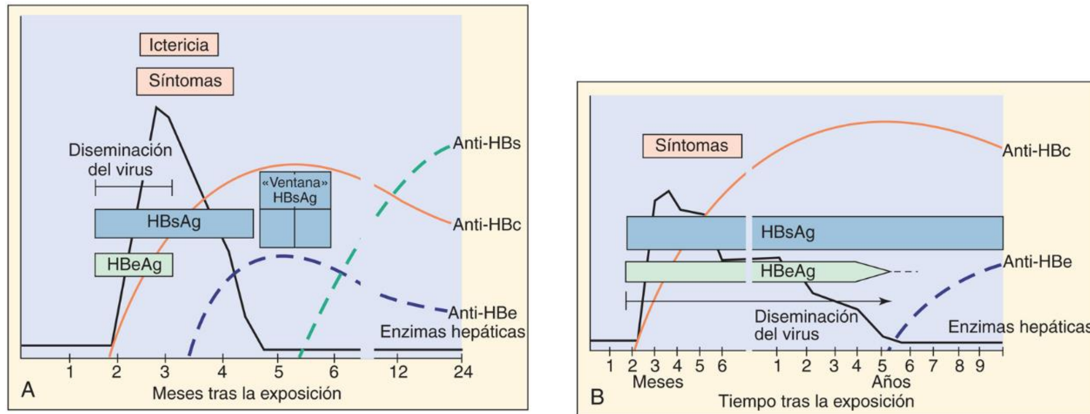


FIG. 55.12 (A) Procesos serológicos relacionados con la evolución típica de la hepatitis B aguda. (B) Desarrollo del estado de portador crónico del virus de la hepatitis B. El diagnóstico serológico ordinario depende de la detección de inmunoglobulina M anti-HBc durante el «período ventana de antígeno de superficie de hepatitis B *(HBsAg)*», cuando HBs y anti-HBs son indetectables. *Anti-HBc,* anticuerpo contra el antígeno del núcleo *(core)* de la hepatitis B [HBcAg]; *Anti-HBe,* anticuerpo contra el antígeno e de la hepatitis B [HBeAg]; *Anti-HBs,* anticuerpo contra HBsAg. (Modificada de Hoofnagle, J.H., 1981. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med* 32:1-11.)

La infección por el VHB se caracteriza por un **período de incubación largo y un inicio insidioso.** Durante el período prodrómico puede haber síntomas como fiebre, malestar y anorexia, seguidos de náuseas, vómitos, malestar intestinal y escalofríos. Poco después aparecen los síntomas clásicos de ictericia debida a la lesión hepática (p. ej., ictericia, orina oscura, heces claras). La recuperación se evidencia por reducción de la fiebre y restablecimiento del apetito.

Aproximadamente en el 1% de los pacientes con ictericia se produce una hepatitis fulminante que puede ser mortal. Se caracteriza por síntomas más graves e indicios de lesión hepática grave, como ascitis y hemorragia.

La infección por el VHB puede favorecer la aparición de reacciones de hipersensibilidad por inmunocomplejos de HBsAg y anticuerpos. Estas pueden provocar exantema, poliartritis, fiebre, vasculitis necrosante aguda y glomerulonefritis.

Infección crónica

La hepatitis crónica afecta al 5-10% de las personas con infecciones por el VHB, habitualmente tras un cuadro inicial moderado o inaparente. Alrededor de una tercera parte de estos pacientes padece hepatitis crónica activa con destrucción continua del hígado que produce destrucción hepática, cirrosis, insuficiencia hepática o CHP. Los dos tercios restantes presentan hepatitis pasiva crónica y es más probable que sufran complicaciones. La hepatitis crónica puede detectarse de forma casual con el hallazgo de concentraciones elevadas de enzimas hepáticas en un análisis sanguíneo rutinario. Los individuos con infección crónica son la fuente principal de diseminación del virus y corren el riesgo de padecer un cuadro fulminante si sufren una coinfección por el VHD.

Carcinoma hepatocelular primario

La Organización Mundial de la Salud estima que el 80% de los casos de CHP se puede atribuir a infecciones crónicas por el VHB. El genoma del VHB está integrado en las células del CHP, las cuales expresan antígenos del VHB. El CHP suele ser mortal y es una de las tres causas más habituales de mortalidad por cáncer en el mundo. En Taiwán, por lo menos el 15% de la población es portadora del VHB, y cerca de la mitad muere debido a CHP o cirrosis. El CHP, al igual que el cáncer cervical, es un cáncer humano que se puede prevenir con una vacuna.

El VHB puede inducir el CHP estimulando la reparación continua del hígado y el crecimiento celular como respuesta a las lesiones tisulares y a la inflamación o bien integrándose en el cromosoma de la célula huésped para estimular de manera directa la proliferación celular. Esta integración puede favorecer el reordenamiento genético, adjuntar promotores víricos a los genes que controlan el crecimiento celular, desorganizar la estructura del cromosoma y estimular la reparación del ADN con propensión a errores. El gen X del VHB también puede transactivar (poner en marcha) la transcripción de las proteínas celulares y estimular el crecimiento y la viabilidad celulares. Estas acciones pueden favorecer una mutación subsiguiente que estimule la carcinogenia. El período de latencia entre la infección por el VHB y el CHP puede ser corto, de unos 9 años, o de hasta 35 años.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico inicial de hepatitis se puede hacer basándose en la sintomatología clínica y en la presencia de enzimas hepáticas en la sangre (v. fig. 55.12). Sin embargo, la serología de la infección por el VHB describe la evolución y la naturaleza de la enfermedad (tabla 55.2). Las infecciones agudas y crónicas por el VHB se pueden distinguir por la presencia de HBsAg y HBeAg y por el patrón de anticuerpos contra cada antígeno concreto del VHB.

Tabla 55.2

Interpretación de los marcadores serológicos de la infección por el virus de la hepatitis B

	ESTADO PATOLÓGICO					ESTADO SANO	
Reactividad serológica	**Precoz (presintomática)**	**Inicial aguda**	**Aguda**	**Crónica**	**Tardía aguda**	**Curado**	**Vacunado**
Anti-HBc	–	–	+[a]	+	+/–	+	–
Anti-HBe	–	–	–	–	+/–	+/–[b]	–
Anti-HBs	–	–	–	–	–	+	+
HBeAg	–	+	+	+	–	–	–
HBsAg	+	+	+	+	+	–	–
Virus infeccioso	+	+	+	+	+	–	–

HBc, núcleo *(core)* de la hepatitis B; *HBeAg,* antígeno e de la hepatitis B; *HBsAg,* antígeno de superficie de la hepatitis B.

[a] Debe haber inmunoglobulina M anti-HBc.

[b] Tras el cuadro crónico, anti-HBe puede ser negativo.

Los HBsAg y HBeAg se secretan en sangre durante la replicación vírica. La detección del HBeAg guarda una correlación mejor con la presencia del virus infeccioso. Una infección crónica o no curada se puede distinguir por el hallazgo continuado de HBeAg, HBsAg o ambos, así como por la ausencia de anticuerpos detectables contra estos antígenos. Los anticuerpos contra el HBsAg indican la resolución de la infección o que el individuo ha sido vacunado. Los inmunocomplejos de HBeAg y HBsAg con anticuerpos inhiben la producción de anticuerpos y dificultan la detección del antígeno en el complejo. Aunque por diferentes motivos, HBsAg/anti-HBs, HBeAg/anti-HBe y Clark Kent/Superman nunca pueden verse juntos a la vez.

Los anticuerpos contra el HBcAg indican una infección actual o antigua por el VHB, y la detección de IgM anti-HBc es el mejor método para diagnosticar una infección aguda reciente, especialmente mientras la infección está siendo resuelta y durante el período en el que no se pueden detectar HBsAg ni anti-HBs (período ventana).

La cantidad de virus en sangre puede determinarse por análisis cuantitativos del genoma empleando la PCR y técnicas relacionadas. El conocimiento de la carga vírica puede ayudar a seguir la evolución de la infección crónica por el VHB y la eficacia del tratamiento antiviral.

Tratamiento, prevención y control

Se puede administrar **inmunoglobulina contra la hepatitis B** durante la semana siguiente a la exposición y a los recién nacidos de madres positivas a HBsAg con el fin de evitar y aliviar la enfermedad. La infección crónica por el VHB se trata con fármacos con actividad contra la polimerasa (p. ej., **lamivudina, entecavir, telbivudina** o **tenofovir,** que son inhibidores de la RI del VIH), o bien por medio de análogos de nucleósidos como el **adefovir dipivoxil** y el **famciclovir.** Estos tratamientos autorizados por la Food and Drug Administration estadounidense se administran a lo largo de un período de 1 año. Desafortunadamente pueden aparecer resistencias a los fármacos antivirales. Asimismo, el **interferón (IFN) α pegilado** puede ser eficaz y se administra durante al menos 4 meses.

La transmisión del VHB en sangre o hemoderivados se ha reducido enormemente mediante el cribado de la sangre donada con respecto a la presencia de HBsAg y anti-HBc. También se han hecho esfuerzos para prevenir la transmisión del VHB basados en fomentar las prácticas sexuales seguras y evitar los estilos de vida que facilitan la diseminación del virus. Los individuos habitualmente en contacto dentro del hogar y las parejas sexuales de los portadores del VHB corren un riesgo mayor, así como los pacientes de hemodiálisis, los receptores de mezcla de plasmas, los profesionales sanitarios expuestos a contacto con sangre y los recién nacidos de madres portadoras del VHB.

Se recomienda la **vacunación** en lactantes, niños y especialmente personas de grupos de riesgo (v. cuadro 55.5). La vacunación es útil incluso tras la exposición en recién nacidos de madres positivas a HBsAg e individuos expuestos de manera accidental, ya sea por vía transcutánea o transmucosa, a sangre o secreciones de una persona positiva a HBsAg. La vacunación de las madres debería hacer descender la incidencia de la transmisión a los lactantes y niños de más edad, y reducir también el número de portadores crónicos de VHB. La prevención del VHB crónico disminuirá la incidencia de CHP. El único serotipo y la limitación de huéspedes (el ser humano) ayudan a garantizar el éxito de un programa de vacunación.

Las vacunas contra el VHB son partículas parecidas a virus. La primera vacuna frente al VHB era un derivado de partículas HBsAg humanas de 22 nm obtenidas de individuos con infección crónica. Las vacunas más recientes se obtienen por ingeniería genética mediante la inserción de un plásmido que contiene el gen S del HBsAg en una levadura *(Saccharomyces cerevisiae).* La proteína forma espontáneamente partículas, lo cual incrementa su inmunogenicidad, y se administra con alumbre. La vacuna se debe administrar en una serie de tres inyecciones; la segunda y la tercera se administrarán 1 y 6 meses después de la primera.

Se dispone de una nueva vacuna contra el VHB para adultos de 18 años y mayores. Incorpora partículas de HBsAg derivadas de levadura con un adyuvante formado por un oligodesoxinucleótido de citosina fosforotioato guanosina. Este adyuvante, que estimula el receptor tipo Toll 9, mejora la inmunogenia de la vacuna. Hacen falta solo dos inyecciones separadas entre sí 1 mes.

Las precauciones universales con sangre y líquidos corporales se aplican para limitar la exposición al VHB. Se asume que todos los pacientes presentan la infección. Se necesitan guantes para manipular sangre y líquidos corporales; también es necesario utilizar ropa protectora y gafas. Se deben tener precauciones especiales con las agujas y los instrumentos cortantes. Los materiales contaminados con el VHB se pueden desinfectar con soluciones de lejía al 10%, pues a diferencia de la mayoría de virus con envoltura, el VHB no se inactiva con facilidad con los detergentes.

Virus de las hepatitis C y G

El VHC se identificó en 1989 tras el aislamiento de un ARN vírico a partir de un chimpancé infectado por sangre de una persona con HNANB (hepatitis no A no B). El ARN vírico obtenido a partir de la sangre fue convertido en ADN por una transcriptasa inversa, se expresaron sus proteínas y se utilizaron anticuerpos de personas con HNANB para detectar las proteínas víricas. Estos estudios condujeron al desarrollo de pruebas de ELISA, genómicas y de otro tipo para la detección del virus.

El VHC es la causa principal de las infecciones por virus HNANB, y era la principal causa de hepatitis postransfusión con anterioridad al cribado habitual de las donaciones de sangre con respecto a la presencia del VHC. Existen más de 180 millones de portadores del VHC en el mundo (el 3% de la población), y más de 4 millones en Estados Unidos. El VHC se transmite de forma similar al VHB, pero tiene aún más posibilidades de provocar hepatitis crónicas persistentes. Muchos pacientes infectados por el VHC también lo están por el VHB o el VIH. A menudo, la hepatitis crónica provoca cirrosis y, en última instancia, carcinoma hepatocelular.

Estructura y replicación

El VHC es el único representante del género *Hepacivirus* de la familia **Flaviviridae.** Existen siete genotipos principales del VHC (clados), hasta un centenar de subtipos y diferencias genéticas y antigénicas importantes en cada subtipo. El VHC tiene un diámetro de 30 a 60 nm, un **genoma de ARN de sentido positivo** y **envoltura.** El genoma del VHC (9.100 nucleótidos) codifica 10 proteínas, incluidas dos glucoproteínas (E1, E2) (fig. 55.13). La **ARN polimerasa vírica dependiente de ARN suele cometer errores** y genera mutaciones en la glucoproteína y en otros genes, lo que da lugar a variabilidad antigénica y resistencia a los fármacos antivirales. Esta variabilidad dificulta en gran medida el desarrollo de una vacuna.

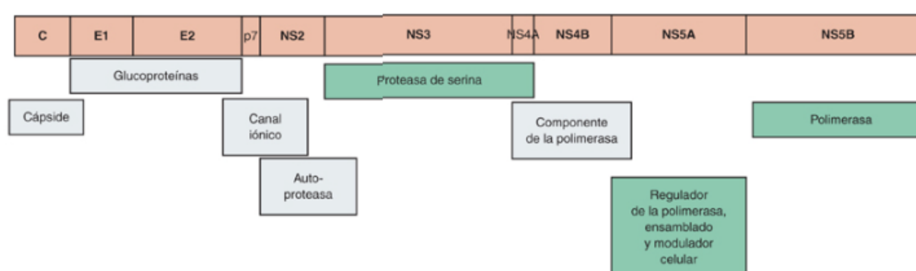


FIG. 55.13 Proteínas del virus de la hepatitis C y sus funciones. Las enzimas marcadas en *verde* son dianas de los fármacos antivirales. (Modificada de Scheel, T.K.H., Rice, C.M., 2013. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature Medicine*. 19[7]:837-849.)

El VHC solamente infecta al ser humano y al chimpancé. El VHC se une a muchos receptores de la superficie celular expresados en los hepatocitos y los linfocitos B, lo que también facilita su entrada en la célula. Los receptores incluyen receptores de superficie CD81 (tetraespanina), receptores de clase B tipo I, y utilizan las proteínas de las uniones estrechas claudina 1 y ocludina como correceptores. El VHC también se puede revestir con lipoproteínas de baja densidad o de muy baja densidad y utilizar el receptor de lipoproteínas para facilitar su captación por los hepatocitos. Después de la entrada, el virus se replica de manera semejante a los restantes flavivirus. El virión penetra en el retículo endoplasmático por gemación y permanece en él, y queda asociado a la célula. Las proteínas del VHC inhiben la apoptosis y la acción del IFN-α al unirse al receptor del factor de necrosis tumoral y a la proteína cinasa R, y degradan proteolíticamente otras proteínas de las vías del interferón. Además de actuar con la polimerasa, la proteína NS5A actúa sobre el interferón y otras vías del huésped. Estas acciones evitan la muerte de la célula huésped y favorecen el escape de las protecciones del huésped y el establecimiento de una infección persistente.

Patogenia

La capacidad del VHC de permanecer asociado a las células y evitar la muerte celular favorece una infección persistente, pero en fases posteriores de la vida acaba provocando una hepatopatía. En los individuos con infección crónica, potencialmente asintomáticos, pueden producirse hasta 10^{12} partículas al día. La capacidad del virus para eludir la acción del interferón y mutar para cambiar su antigenicidad le ayuda a escapar del control inmunitario y establecer una enfermedad crónica. Las respuestas inmunitarias celulares son necesarias para la curación de la infección, pero también causan daño tisular. Los anticuerpos contra el VHC no confieren protección alguna. Como ocurre con el VHB, una vez establecido, la infección crónica puede reducir la concentración de linfocitos T CD8 citotóxicos, lo que impide la resolución de la infección. La extensión de la infiltración linfocitaria, la inflamación, la fibrosis portal y periportal y la necrosis lobulillar en las biopsias hepáticas se emplea para clasificar la gravedad de la entidad. Se ha sugerido que las citocinas debidas a la inflamación y la continua reparación del hígado y la inducción de la proliferación celular que se produce durante una infección crónica por el VHC constituyen factores predisponentes al desarrollo del CHP.

Epidemiología

El VHC se **transmite principalmente, y de forma eficiente, a través de sangre infectada,** y con menos eficiencia por vía sexual. Los adictos a drogas por vía parenteral y los receptores de tatuajes son los que corren mayor riesgo de contraer la infección por el VHC. Las técnicas de cribado han permitido la reducción de los niveles de transmisión a través de transfusiones de sangre y trasplantes de órganos (cuadro 55.6). Casi todos (>90%) los individuos infectados por el VIH que son o han sido consumidores de drogas por vía parenteral están infectados con el VHC. Los lactantes nacidos de madres infectadas por el VHC también tienen mayor riesgo de infección. El VHC es especialmente frecuente en el sur de Italia, España, Europa Central, Japón y algunas partes de Oriente Medio (p. ej., cerca del 20% de los donantes de sangre egipcios son positivos al VHC). La prevalencia del VHC en personas nacidas entre 1945 y 1965 *(«baby boom»)* es aproximadamente seis veces mayor que en el resto de la población. La **elevada incidencia de infecciones crónicas asintomáticas** favorece la diseminación del virus entre la población.

Cuadro 55.6 Epidemiología de los virus de las hepatitis B, C y D

Factores de la enfermedad/víricos

El virus con envoltura es sensible a la desecación. El VHB es menos sensible a los detergentes que otros virus con envoltura.
El virus se disemina durante períodos asintomáticos.
El VHB (10%) y el VHC (70%) provocan un cuadro crónico durante el que pueden diseminarse virus.

Transmisión

En sangre, semen y secreciones vaginales (VHB: saliva y leche materna).
Mediante transfusión, pinchazo de aguja, compartir los instrumentos para el consumo de drogas, relaciones sexuales y lactancia materna.

¿Quién corre riesgos?

Niños: cuadro moderado asintomático con establecimiento de una infección crónica.
Adultos: inicio insidioso de la hepatitis.
Individuos infectados por VHB y coinfectados o sobreinfectados por VHD: aparición brusca de síntomas más graves, es posible un cuadro fulminante.
Adultos con VHB o VHC: riesgo elevado de cirrosis y carcinoma hepatocelular primario.

Geografía/estación

Virus de distribución mundial.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

Evitar comportamientos de alto riesgo.
VHB: vacunas basadas en partícula seudovírica (HBsAg).
Cribado del suministro de sangre con respecto a VHB y VHC.

VHB, virus de la hepatitis B; *VHC,* virus de la hepatitis C; *VHD,* virus de la hepatitis D.

Enfermedades clínicas

El VHC provoca tres tipos de enfermedades (fig. 55.14): 1) hepatitis aguda con resolución de la infección y recuperación en el 15% de los casos; 2) infección crónica persistente con posible progresión a enfermedad en una fase más tardía de la vida en el 70% de los pacientes infectados, y 3) progresión rápida grave a cirrosis en el 15% de ellos (caso clínico 55.1). En el plazo de 1 a 3 semanas tras la transfusión de sangre contaminada por el VHC se puede detectar viremia. La viremia se prolonga a lo largo de un período comprendido entre 4 y 6 meses en los individuos con una infección aguda, y más de 10 años en los que presentan una infección persistente. En su forma aguda, la infección por el VHC es similar a la infección aguda por el VHA y el VHB, pero la reacción inflamatoria es menos intensa y los síntomas suelen ser más leves. Lo más frecuente (>70% de los casos) es que la enfermedad inicial sea asintomática, aunque termina por originar una enfermedad crónica persistente. El síntoma predominante es la fatiga crónica. A menudo, la enfermedad crónica persistente progresa hasta hepatitis activa crónica en el plazo de 10 a 15 años, y a cirrosis (20% de los casos crónicos) e insuficiencia hepática (20% de los casos de cirrosis) a los 20 años. El daño hepático inducido por el VHC puede verse exacerbado por el alcohol, ciertos fármacos y otros virus de la hepatitis relacionados con la cirrosis. En el 5% de los pacientes con infección crónica, el VHC promueve el desarrollo de un carcinoma hepatocelular al cabo de 30 años.

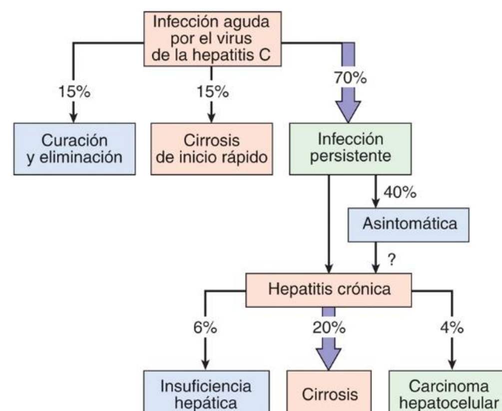


FIG. 55.14 Desenlaces de la infección por el virus de la hepatitis C.

Caso clínico 55.1 Virus de la hepatitis C

En un caso publicado por Morsica y cols. (*Scand J Infect Dis* 33:116-120, 2001), una mujer de 35 años fue ingresada con malestar e ictericia. La presencia de aumento de la bilirrubina sérica (71,8 µmol/l [valores normales <17 µmol/l]) y ALT (410 UI/l [valores normales <30 UI/l]) indicaba lesiones hepáticas. La serología fue negativa para anticuerpos de las hepatitis A, B y C, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el VIH-1. Sin embargo, se detectaron secuencias de ARN genómico del VHC mediante el estudio de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Las concentraciones de ALT alcanzaron el máximo a las 3 semanas del ingreso y se normalizaron a las 8 semanas. Los genomas del VHC fueron indetectables en la sangre a las 8 semanas. A las 8 semanas se detectaba también anticuerpo contra el VHC. Se sospechó que había sido infectada por su pareja sexual, lo que se confirmó mediante el genotipado del virus obtenido de ambos pacientes. La confirmación se consiguió mediante el análisis parcial de secuencias del gen *E2* de los dos virus aislados. La divergencia genética del 5% detectada entre ambos virus fue inferior al 20% de divergencia que se esperaría en cepas no relacionadas. Antes del análisis, la pareja de la paciente no sabía que tenía una infección crónica por VHC. El VHC causa infecciones crónicas e inaparentes, incluso con más frecuencia que el VHB, que también se transmite por vía sexual y parenteral. La transmisión inaparente del virus, como sucedió en este caso, fomenta la diseminación del virus. Los análisis moleculares demuestran la inestabilidad genética del genoma del VHC, un mecanismo posible que facilita la infección crónica porque modifica su aspecto antigénico y le ayuda a evitar la respuesta inmunitaria.

ALT, aspartato aminotransferasa; *VHB,* virus de la hepatitis B; *VHC,* virus de la hepatitis C.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico y la detección de la infección por el VHC se basa en la identificación mediante ELISA de anticuerpos anti-VHC o bien en la detección del ARN genómico. La seroconversión se produce en el plazo de 7 a 31 semanas de la infección. La prueba de ELISA se utiliza para cribar la sangre de donantes sanos. Los anticuerpos no siempre se pueden detectar en las personas virémicas, inmunodeprimidas o sometidas a hemodiálisis. La detección del genoma y la cuantificación mediante RT-PCR, el estudio de ADN de cadena ramificada y otras técnicas relacionadas son el método de referencia para confirmar el diagnóstico de la infección por el VHC y para valorar el éxito del tratamiento farmacológico antiviral. Los estudios genéticos son menos específicos de cepa y pueden detectar el ARN del VHC en personas seronegativas.

Tratamiento, prevención y control

Los nuevos regímenes antivirales contra el VHC, con antivirales de acción directa (AAD), han posibilitado la curación del 90% de los pacientes infectados por el VHC (tabla 55.3) y han sustituido a los tratamientos previos. Estos fármacos actúan sobre la proteasa (NS3/4A), la proteína NS5A y la polimerasa (NS4B). Los inhibidores de la polimerasa pueden ser análogos de nucleótidos y fármacos no análogos de nucleótidos. Habitualmente se administran en regímenes combinados. Hasta 2011, los únicos tratamientos disponibles para el VHC eran el IFN-α recombinante o interferón pegilado (tratado con polietilenglicol con el fin de ampliar su vida biológica), en monoterapia o en combinación con ribavirina. A partir de esa fecha se aprobó el uso de dos inhibidores de proteasas específicos de virus. Esta combinación era menos eficaz y tenía más efectos adversos.

Tabla 55.3

Antivirales y combinaciones contra el virus de la hepatitis C

Antiviral	Diana
Daclatasvir	NS5A
Simeprevir	Proteasa NS3/4A
Sofosbuvir	Polimerasa NS5B
Elbasvir-grazoprevir	NS5A + proteasa NS3/4A
Glecaprevir-pibrentasvir	Proteasa NS3/4A + NS5A
Ledipasvir-Sofosbuvir	NS5A + polimerasa NS5B
Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir	Polimerasa NS5B + NS5A + proteasa NS3/4A
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir	NS5A + proteasa NS3/4A + inhibidor de CYP3A4
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-dasabuvir	NS5A + proteasa NS3/4A + inhibidor de CYP3A4 + polimerasa NS5B
Sofosbuvir-velpatasvir	Polimerasa NS5B + NS5A
Ribavarina	Antiviral de amplio espectro
Interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2b pegilado	Antiviral natural pegilado

Las precauciones para evitar la transmisión del VHC son similares a las que se han de tener en cuenta para el VHB y otros patógenos transmitidos por la sangre. Se deben realizar cribados para el VHC en la sangre y en los donantes de órganos. Los pacientes con VHC no deben compartir utensilios empleados para el cuidado personal ni jeringuillas que puedan estar contaminadas con sangre y han de mantener relaciones sexuales seguras. Se debe limitar la ingesta de alcohol debido a que empeora el daño causado por el VHC.

Virus de la hepatitis G

El VHG (también conocido como virus BG-C) presenta numerosas similitudes con el VHC. El VHG es un flavivirus, se transmite a través de la sangre y suele provocar hepatitis crónica. El VHG se identifica mediante la detección de su genoma por RT-PCR u otros métodos de detección de ARN.

Virus de la hepatitis D

Alrededor de 15 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el VHD (agente delta), y este virus es el responsable del 40% de las **hepatitis fulminantes.** El VHD es único debido a que utiliza el VHB y las proteínas de las células diana para replicarse y sintetizar sus propias proteínas. Se trata de un parásito vírico, lo que demuestra que «hasta las pulgas tienen pulgas». **El HBsAg es esencial para el empaquetamiento del virus.** El agente delta se parece a los agentes satélites de los virus de las plantas y a los viroides por su tamaño, estructura genómica y dependencia de un virus auxiliar para replicarse (fig. 55.15).

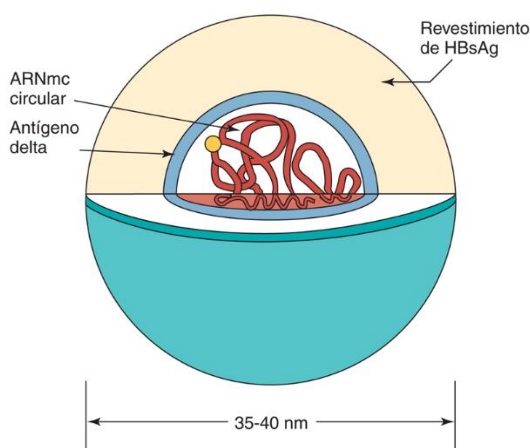


FIG. 55.15 Virión de la hepatitis delta. *ARNmc,* ARN monocatenario; *HBsAg,* antígeno de superficie de la hepatitis B.

Estructura y replicación

El **genoma de ARN del VHD es muy pequeño** (unos 1.700 nucleótidos) y, a diferencia de otros virus, la molécula es monocatenaria, circular y en forma de bastón debido a su extenso emparejamiento de bases. El virión tiene aproximadamente el mismo tamaño que el virión del VHB (35 a 37 nm de diámetro). El genoma está rodeado por el *core* del antígeno delta, el cual se recubre, a su vez, de una envoltura que contiene HBsAg. El **antígeno delta** aparece de dos formas, una pequeña (24 kDa) y una grande (27 kDa); predomina la más pequeña.

El agente delta se une a los hepatocitos y es internalizado en estos de manera semejante al VHB como consecuencia de la presencia de HBsAg en su envoltura. Los procesos de transcripción y replicación del genoma del VHD son poco frecuentes. La ARN polimerasa II de la célula huésped crea una copia de ARN para replicar el genoma. Después el genoma formará una estructura de ARN denominada **ribozima,** la cual escinde la molécula circular de ARN para producir un ARNm para el antígeno pequeño del agente delta. Durante la infección, el gen del antígeno delta experimentará mutaciones por efecto de una enzima celular (adenosina desaminasa activada por el ARN bicatenario), permitiendo la producción del antígeno delta grande. La producción de este antígeno limita la replicación del virus, aunque también favorece la asociación del genoma a HBsAg para formar un virión, y a continuación el virus abandona la célula.

Patogenia

El agente delta únicamente se puede replicar y provocar enfermedades en individuos con infecciones activas por el VHB. Puesto que los dos agentes se transmiten a través de las mismas vías, un individuo se puede **infectar simultáneamente (coinfectar)** con el VHB y el agente delta. Asimismo, una persona aquejada de una infección crónica por el VHB puede experimentar una **sobreinfección** por el agente delta. En los portadores del VHB sobreinfectados por el VHD tiene lugar una evolución más rápida y grave que en los individuos coinfectados por ambos patógenos, puesto que durante la coinfección el VHB tiene que establecer primero su infección antes de que el VHD se pueda replicar (fig. 55.16), mientras que el agente delta se puede replicar inmediatamente, y en más células, en la sobreinfección de un individuo infectado previamente por el VHB.

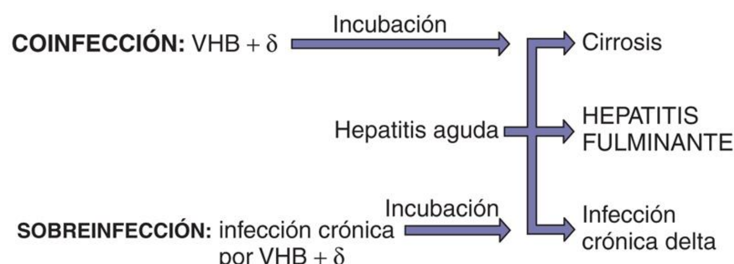


FIG. 55.16 Consecuencias de la infección por el virus delta. El virus delta *(δ)* requiere la presencia de una infección por el virus de la hepatitis B *(VHB)*. La sobreinfección de un paciente ya infectado por el VHB (portador) provoca una progresión más rápida y grave que la coinfección *(flecha más corta)*.

A diferencia de la enfermedad por el VHB, las lesiones hepáticas aparecen como consecuencia de un efecto citopatológico directo del agente delta combinado con la inmunopatología subyacente de la enfermedad asociada al VHB. El agente delta empeora la enfermedad por el VHB. Con frecuencia, en los portadores del VHB se establece una infección persistente por el agente delta. A pesar de la elaboración de anticuerpos contra el agente delta, la protección reside en los anticuerpos generados contra el HBsAg, bien sea por infección o vacunación, ya que se trata del antígeno externo y la proteína de unión vírica del VHD.

Epidemiología

El agente delta infecta a los niños y adultos que presentan una infección subyacente por el VHB (v. cuadro 55.6), y los individuos con una infección persistente simultánea con el VHB y el VHD constituyen una fuente del virus. El agente tiene una distribución mundial, infecta a alrededor del 5% de los más de 300 millones de portadores del VHB y es endémico en el sur de Italia, la cuenca amazónica, algunas regiones de África y Oriente Medio. Entre drogadictos de Norteamérica y Europa Occidental normalmente se producen epidemias asociadas al VHD. Este virus se transmite a través de las mismas vías que el VHB y los grupos de riesgo de infección son los mismos; los de máximo riesgo son los drogodependientes por vía intravenosa, los hemofílicos y otros pacientes receptores de hemoderivados. El cribado del suministro de sangre ha reducido el riesgo en este último grupo.

Enfermedades clínicas

El agente delta incrementa la gravedad de las infecciones producidas por el VHB (cuadro 55.7). Es mucho más probable que la hepatitis fulminante se produzca en individuos infectados por el agente delta que en los infectados por los restantes virus de la hepatitis. Esta forma muy grave de hepatitis origina alteraciones de la función cerebral (encefalopatía hepática), ictericia amplia y necrosis hepática masiva, la cual es mortal en el 80% de los casos. En los individuos con una infección crónica por el VHB puede producirse una infección crónica por el agente delta.

Cuadro 55.7 Resúmenes clínicos

Hepatitis A: un hombre de 37 años presenta fiebre, escalofríos, cefalea y fatiga 4 semanas después de comer en un local de comida rápida. Durante los 2 días siguientes desarrolla anorexia, vómitos y dolor en el hipocondrio derecho seguidos de ictericia, orina oscura y heces pálidas que se mantuvieron a lo largo de un período de 12 días. A continuación se observó una disminución de la sintomatología.
Hepatitis B: un adicto a drogas por vía i.v. de 27 años presentó síntomas de hepatitis 2 meses después de utilizar una jeringuilla no esterilizada.
Hepatitis B y D: otro adicto a drogas por vía i.v. presentó síntomas de hepatitis, alteración de la capacidad mental y necrosis hepática masiva. Posteriormente falleció.
Hepatitis C: se detectó elevación de las enzimas hepáticas en un sujeto durante una exploración física. El análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas detectó la presencia del VHC en la sangre del paciente. Diez años después, el individuo desarrolló cirrosis e insuficiencia hepática, por lo que hubo de someterse a un trasplante hepático.

i.v., intravenosa.

Diagnóstico de laboratorio

El único método existente para determinar la presencia del agente se basa en la detección del genoma de ARN, el antígeno delta o anticuerpos contra el VHD, para lo que se dispone de métodos de ELISA y radioinmunoanálisis. El antígeno delta se puede detectar en la sangre durante la fase aguda de la enfermedad en una muestra de suero tratada con detergente. Las técnicas de RT-PCR se emplean para detectar el genoma del virión en la sangre.

Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento específico conocido para la hepatitis por el VHD. Puesto que el agente delta depende del VHB para replicarse, y se transmite a través de las mismas vías, la prevención de la infección por el VHB previene la infección por el VHD. La vacunación con la vacuna contra el VHB confiere protección contra las infecciones por deltavirus. Si una persona ya ha adquirido el VHB, se puede evitar la infección por el agente delta reduciendo el riesgo de exposición al consumo de drogas por vía intravenosa.

Virus de la hepatitis E

El VHE (HNANB-E) (la *E* significa *entérico* o *epidémico*) se transmite predominantemente por vía fecal-oral, especialmente en aguas contaminadas (v. cuadro 55.3). El VHE pertenece a la familia Hepeviridae, tiene un genoma ARN positivo y una estructura con una cápside desnuda. A pesar de que el VHE se encuentra por todo el mundo, es más problemático en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados, el VHE es una zoonosis, y se contrae desde los cerdos y por comer carne de cerdo o de caza poco cocinada. Se han descrito epidemias en India, Pakistán, Nepal, Birmania, norte de África y México.

Los síntomas y la evolución de la enfermedad asociada a la infección por el VHE son similares a los de la enfermedad producida por el VHA; solamente provoca un cuadro agudo. Sin embargo, los síntomas asociados al VHE pueden aparecer en una fase más tardía que los del cuadro característico de la infección por VHA. La tasa de mortalidad relacionada con la enfermedad por el VHE oscila entre el 1 y el 2%, aproximadamente 10 veces más que la debida a la enfermedad causada por el VHA. La infección por el VHE es especialmente grave en las mujeres embarazadas (tasa de mortalidad en torno al 20%).

Bibliografía

Bartenschlager R. *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy. Curr Top Microbiol Inmunol.*, vol. 369. Germany: Springer-Verlag, Heidelberg; 2013.

Casey JL. *Hepatitis Delta Virus. Curr Top Microbiol Inmunol.*, vol. 307. Germany: Springer-Verlag, Heidelberg; 2006.

Catalina G, Navarro V, Hepatitis C. A challenge for the generalist. *Hosp Pract.* 2000;35:97–108.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases.* Second ed. Mosby: St Louis; 2004.

Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:826–832.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Eng J Med.* 2004;350:1118–1119.

Grimm D, Thimme R, Blum HE. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatol. Int.* 2011;5:644–653.

Hagedorn CH, Rice CM. *The Hepatitis C Viruses. Curr Top Microbiol Inmunol.*, vol. 242. Springer-Verlag: Berlin; 2000.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Lok ASF. Chronic hepatitis B. *N Eng J Med.* 2002;346:1682–1683.

Tam AW, Smith MM, Guerra ME, et al. Hepatitis E virus: molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991;185:120–131.

Tan SL. Hepatitis C viruses. *Genomes and Molecular Biology. Horizon*. 2006: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1613/.

Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006;344:71–76.

Páginas web

Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis. www.cdc.gov/hepatitis/.

Gilroy RK. Hepatitis. http://emedicine.medscape.com/article/177484 -overview.

Hepatitis B Foundation. Statistics. www.hepb.org/hepb/statistics.htm.

Hepatitis C therapies. https://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs.

Infectious Disease Society of America. HCV guidelines. https://www. hcvguidelines.org/.

Mukhrjee S, Dhawan VK. Hepatitis C. http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Viral hepatitis. https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hepatitis.

Nature: Hepatitis C. www.nature.com/nature/outlook/hepatitis-c/index.html.

Pascarella S, Negroa F. Hepatitis D virus: an update. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2010.02320.x/pdf.

WHO Alert: Hepatitis. www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index4.html. [fecha de última consulta: 21 de septiembre de 2018]. 2018WHO Alert, Hepatitis C factsheet. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/. [fecha de última consulta: 21 de septiembre de 2018].

Estudio de casos y preguntas

Un hombre de 55 años **(paciente A)** ingresó en el hospital con fatiga, náuseas y malestar abdominal. Tenía fiebre baja, orina de color amarillo oscuro y el abdomen dilatado y sensible. Hacía menos de 1 mes que había vuelto de un viaje a Tailandia.

Una mujer de 28 años **(paciente B)** ingresó en el hospital aquejada de vómitos, trastornos abdominales, náuseas, anorexia, orina oscura e ictericia. Admitió que había sido adicta a la heroína y que había compartido agujas. Además, estaba embarazada de 3 meses.

Un hombre de 65 años **(paciente C)** ingresó con ictericia, náuseas y vómitos. Siendo niño se le realizó cirugía mayor, por lo cual necesitó transfusiones sanguíneas.

1. ¿Qué claves clínicas o epidemiológicas serían de ayuda en el diagnóstico de las hepatitis A, B y C?
2. ¿Qué análisis de laboratorio podrían ser útiles para distinguir las diferentes hepatitis infecciosas?
3. ¿Cuál fue la forma más probable de adquisición del virus en cada caso?
4. ¿Qué precauciones personales y de salud pública se deberían haber tomado para impedir la transmisión del virus en cada caso?
5. ¿Cuál de los pacientes era susceptible de padecer un cuadro crónico?
6. ¿Qué análisis de laboratorio distinguirían el cuadro agudo del cuadro crónico asociado al VHB?
7. ¿Cómo se puede prevenir la infección por el VHB? ¿Y cómo se trata?

56: Enfermedades por priones

Un hombre de 73 años presenta un cuadro de debilidad, pérdida de memoria, dificultad para el habla y movimientos involuntarios del brazo derecho. Tres meses después se observaron mioclonías (fasciculaciones musculares) y otros signos neurológicos, por lo que fue ingresado en un hospital. En el líquido cefalorraquídeo se detectó proteína 14-3-3, pero no se observaron signos de infección. La situación clínica del paciente siguió empeorando, entró en coma y falleció 4 meses después del inicio de los síntomas. En la autopsia se observó vacuolización y fibrillas y placas que contenían amiloide en los cortes del cerebro, pero no se detectaron células inflamatorias.

1. ¿Qué signos de la enfermedad indican una enfermedad por priones?
2. ¿Por qué son los priones tan resistentes a la desinfección?
3. ¿Por qué no existían signos de una respuesta inmunitaria?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Priones

Palabras clave

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiforme, kuru, demencia presenil.

Biología, virulencia y enfermedad

- Los priones son agregados de proteínas infecciosas resistentes a la inactivación.
- Los priones consisten en subunidades ensambladas con una conformación alternativa de proteínas normales del huésped (PrP).
- La proteína PrP normal se une a proteínas PrP^{Sc} o a PrP^{Sc} multiméricas, lo que altera su conformación, y se une y forma fibrillas.
- Se acumulan en el cerebro, donde causan vacuolas espongiformes.
- Ausencia de respuesta inmunitaria o inflamatoria.
- Las enfermedades por priones pueden ser adquiridas, genéticas o esporádicas.
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (demencia presenil), kuru, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnio familiar mortal.

Epidemiología

- Transmitida por instrumental quirúrgico contaminado, inyecciones, alimentos o genéticamente.

Diagnóstico

- Sintomatología, RM, pruebas indirectas.

Tratamiento, prevención y control

- Procedimientos de desinfección rigurosos.
- No existen métodos de prevención o control.

RM, resonancia magnética.

Las encefalopatías espongiformes, que son enfermedades neurodegenerativas lentas, están causadas por partículas infecciosas proteináceas denominadas *priones*. A diferencia de los virus convencionales, los priones no parecen tener una estructura de virión o genoma, no desencadenan ninguna respuesta inmunitaria y son extremadamente resistentes a la inactivación por el calor, los desinfectantes y la radiación (tabla 56.1). **Las enfermedades por priones pueden ser esporádicas, genéticas o adquiridas.** Tras períodos de incubación prolongados, estos agentes provocan lesiones en el sistema nervioso central que causan encefalopatía espongiforme subaguda. El largo período de incubación, que en el ser humano puede alcanzar hasta 30 años, ha hecho muy difícil el estudio de estos patógenos.

Tabla 56.1

Comparación entre los virus clásicos y los priones

Característica	Virus	Prion
Microorganismos infecciosos, filtrables	Sí	Sí
Presencia de ácidos nucleicos	Sí	No
Morfología definida (microscopia electrónica)	Sí	No
Presencia de proteína	Sí	Sí
DESINFECCIÓN CON:		
Formaldehído	Sí	No
Proteasas	Algunos	No
Calor (80 °C)	La mayoría	No
Radiación ionizante y ultravioleta	Sí	No
PATOLOGÍA		
Efecto citopatológico	Sí	No
Período de incubación	Depende del virus	Prolongado
Respuesta inmunitaria	Sí	No

Las enfermedades humanas por priones de origen adquirido (por infección) son el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la variante de la ECJ (vECJ). Las enfermedades por priones de origen genético incluyen la ECJ, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar mortal (IFM). Los casos esporádicos de ECJ e IFM (85-90% de los casos) son más frecuentes que los casos genéticos (10-15%) o adquiridos (1-3%). Entre las enfermedades animales se encuentran la encefalopatía espongiforme ovina, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB [«enfermedad de las vacas locas»]), la caquexia crónica (de mulas, ciervos y alces) y la encefalopatía transmisible del visón (cuadro 56.1).

Cuadro 56.1 Enfermedades por priones

Humanas

Kuru
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Variante de la ECJ
Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
Insomnio familiar mortal
Insomnio esporádico mortal

Animales

Encefalopatía espongiforme ovina (ovejas y cabras)
Encefalopatía transmisible del visón
Encefalopatía espongiforme bovina («enfermedad de las vacas locas»)
Caquexia crónica (mulas, ciervos y alces)

Carleton Gajdusek ganó el Premio Nobel en 1976 al demostrar que el kuru tenía una etiología infecciosa, así como por desarrollar un método para analizar el agente. Stanley Prusiner obtuvo el Premio Nobel en el año 1997 por desarrollar un modelo de infección en hámsteres de la encefalopatía espongiforme ovina que le permitió, junto con sus colaboradores, purificar, caracterizar y posteriormente clonar los genes del agente etiológico de esta encefalopatía y otros priones, así como demostrar que la proteína del prion relacionada con la enfermedad basta para originar una infección.

Estructura y fisiología

El prion es una proteína infecciosa llamada proteína priónica similar a la de la encefalopatía espongiforme ovina **(PrP^{Sc}),** que es resistente a las proteasas e hidrófoba, forma agregados fibrilares y carece de ácidos nucleicos. Está formado por una conformación alternativa de una glucoproteína de superficie celular normal llamada proteína priónica celular **(PrP^{C})** (27.000 a 30.000 Da). La PrP^{C} es sensible a proteasas y permanece en la membrana celular a través de una unión entre su serina terminal y un lípido especial, el glucofosfatidilinositol (proteína ligada a GPI). La PrP^{C} interacciona y modula la función de numerosas proteínas de membranas del cerebro, como canales de potasio, receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y la molécula de adhesión de células neurales. La unión a PrP^{Sc} cambia la conformación de la proteína PrP^{C}, que es rica en configuración α-helicoidal, a una forma enriquecida en lámina β que produce la proteína aberrante denominada **PrP^{Sc}**, que forma una fibrilla (tabla 56.2). La PrP^{Sc} es resistente a proteasas, se agrega en forma de bastón amiloide (fibrillas) y es independiente de las células.

Tabla 56.2

Comparación de la proteína priónica de la encefalopatía espongiforme ovina y la proteína priónica celular (normal)

Característica	PrP^{Sc}	PrP^{C}
Estructura	Multimérica	Monomérica
Resistencia a la proteasa	Sí	No
Presencia en fibrillas de encefalopatía espongiforme ovina	Sí	No
Localización dentro o sobre las células	Vesículas citoplasmáticas y medio extracelular	Membrana plasmática
Recambio	Días	Horas

PrP^{C}, proteína priónica celular; *PrP^{Sc}*, proteína priónica similar a la de la encefalopatía espongiforme ovina.

La teoría actual que explica cómo puede ser que una proteína anómala provoque una enfermedad se denomina *plegamiento de proteína mediado por molde*. Un agregado lineal de PrP^{Sc} se une a una estructura aniónica de la superficie celular, como un glucosaminoglucano, y la PrP^{C} normal de la superficie celular. Esto hace que la PrP^{C} se pliegue de nuevo y adquiera la estructura de la PrP^{Sc} y se una a la cadena. La unión a la PrP^{Sc} condiciona el cambio de la estructura α-helicoidal de la PrP^{C} a la estructura en lámina plegada β propia de la PrP^{Sc}. La PrP^{Sc} actúa como plantilla para transmitir su conformación a todas las nuevas PrP^{Sc}, lo que puede perpetuar el cambio, de manera análoga a como una mutación en la plantilla genética de un virus perpetúa un cambio en el genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN). Cuando la cadena de PrP^{Sc} se escinde crea nuevos cebadores sobre los que pueden sintetizarse más priones. La célula sigue sintetizando PrP^{C} y, a medida que se unen a los cebadores de PrP^{Sc}, el ciclo continúa. La versión humana de la PrP^{C} se codifica en el cromosoma 20. El hecho de que estas placas estén formadas por una proteína procedente del huésped puede ser responsable de la ausencia de respuesta inmunitaria a estos patógenos en los pacientes aquejados de encefalopatía espongiforme.

Existen distintas cepas de PrP^{Sc} debido a la mutación de la PrP^{C} (genética) o al mantenimiento de patrones alternativos de plegamiento de la proteína (esporádica o adquirida). Las mutaciones específicas en el codón 129 condicionan la gravedad de la ECJ. Las mutaciones conformacionales, más que genéticas, son otra propiedad que distingue los priones de los virus. Las distintas cepas conformacionales poseen diferentes propiedades y aspectos patológicos (p. ej., período de incubación).

La agregación de otras proteínas en priones o estructuras parecidas a los priones puede causar o contribuir a enfermedades humanas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson.

Patogenia

La infección por priones puede producirse por ingestión, penetración a través de cortes en la piel o por la infección directa del cerebro o de tejido neuronal con tejido que contenga priones. Tras la ingestión, los priones se acumulan en tejido linfoide secundario agotado, en células dendríticas foliculares y linfocitos B y posteriormente ascienden a través de neuronas hasta el sistema nervioso central y el cerebro.

La **encefalopatía espongiforme** describe el aspecto de las neuronas vacuoladas, así como su pérdida de función y la ausencia de una reacción inmunitaria o inflamación (cuadro 56.2). Puede observarse formación de placas que contienen amiloide y fibrillas, proliferación e hipertrofia de los astrocitos y vacuolización de las neuronas y las células adyacentes de la glía (fig. 56.1). La PrP^{Sc} alcanza concentraciones elevadas en el cerebro y es captada por las neuronas y las células fagocíticas, pero es difícil de degradar, una característica que puede contribuir a la vacuolización del tejido cerebral. Los priones también se pueden aislar de tejidos distintos del cerebral, pero únicamente el cerebro presenta cambios anatomopatológicos. No se genera ninguna reacción inflamatoria ni respuesta inmunitaria ante el agente, lo que distingue esta enfermedad de una encefalitis vírica clásica. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) de las personas sintomáticas se pueden detectar marcadores proteicos (proteína tau o proteína cerebral 14-3-3), aunque no es específico de las enfermedades por priones.

Cuadro 56.2 Características patógenas de los priones

No producen efectos citopatológicos *in vitro*.
Período de replicación muy largo, de al menos 5,2 días.
Período de incubación prolongado.
Provocan la vacuolización de las neuronas (espongiforme), placas de tipo amiloideo, gliosis.
Provocan pérdida de control muscular, escalofríos, temblores, demencia.
Ausencia de antigenicidad.
Ausencia de inflamación.
Ausencia de respuesta inmunitaria.
Ausencia de producción de interferón.

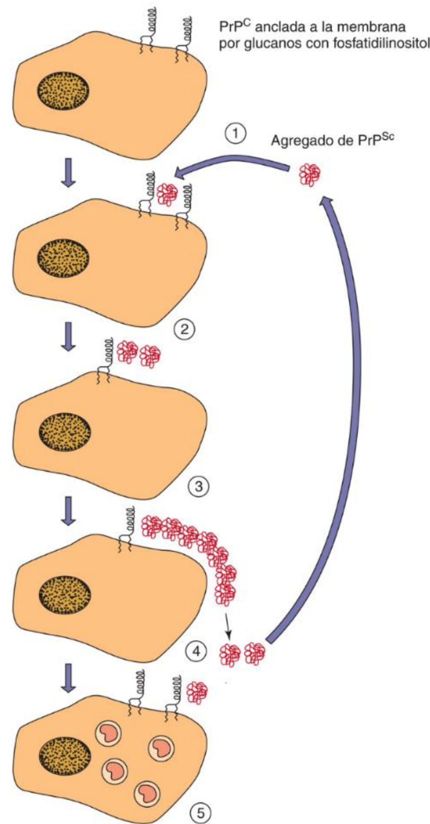


FIG. 56.1 Modelo de plegamiento de proteína mediado por molde en la proliferación de los priones. La PrP^{C} es una proteína celular normal anclada en la membrana celular por un glucano con fosfatidilinositol. La PrP^{Sc} es una proteína globular hidrófoba que se agrega consigo misma y con la proteína PrP^{C} de la superficie celular *(1)*. La PrP^{C} adquiere la conformación de la PrP^{Sc} *(2)*. La célula sintetiza nuevas moléculas de PrP^{C} *(3)* y se forma una cadena en los glucosaminoglucanos aniónicos de la superficie celular *(4)*. La cadena se escinde mediante la fagocitosis o por fuerzas de cizallamiento y libera agregados de PrP^{Sc} que actúan como un cristal semilla, de modo que el ciclo se repite. Una forma de PrP^{Sc} es internalizada por las neuronas y se acumula *(5)*. Se han propuesto otros modelos.

El período de incubación de la ECJ y el kuru puede ser de hasta 30 años, pero cuando aparecen los síntomas, la enfermedad progresa con rapidez y el paciente suele fallecer en el plazo de 1 año.

Epidemiología

La ECJ se transmite principalmente por: 1) inyección; 2) trasplante de tejido contaminado (p. ej., córneas); 3) contacto con dispositivos médicos contaminados (p. ej., electrodos cerebrales), y 4) alimentos (cuadro 56.3). Suele afectar a personas mayores de 50 años. La ECJ, el IFM y el síndrome de GSS también son hereditarios, y se han identificado familias con antecedentes genéticos de estas entidades. Aunque estas enfermedades sean infrecuentes, se han descrito en todo el mundo.

Cuadro 56.3 Epidemiología de las enfermedades provocadas por priones

Factores de la enfermedad/víricos

Los agentes son resistentes a los procedimientos de desinfección microbiana.
Las enfermedades tienen períodos de incubación muy prolongados, de hasta 30 años.
La adquisición de la enfermedad puede ser infecciosa, genética o esporádica (ocurrencia aleatoria).

Transmisión

Se transmiten mediante **tejido infectado** o bien **se heredan.**
La infección puede producirse por ingestión, cortes en la piel, trasplante de tejidos contaminados (p. ej., córneas) y uso de instrumentos médicos contaminados (p. ej., electrodos cerebrales).

¿Quién corre riesgos?

Los miembros (especialmente las mujeres y los niños) de la tribu fore de Nueva Guinea corrían riesgo de padecer kuru debido a los rituales de canibalismo.
Los cirujanos y pacientes de trasplantes e intervenciones quirúrgicas en el cerebro tienen riesgo de padecer ECJ y síndrome de GSS.

Geografía/estación

El síndrome de GSS y la ECJ son de aparición esporádica en todo el mundo.
No hay incidencia estacional.

Métodos de control

No existen tratamientos.
El cese del ritual caníbal ha provocado la desaparición del kuru.
Eliminación de productos animales en piensos de ganado con el fin de evitar el desarrollo y la transmisión de la vECJ.
En el caso del síndrome de GSS y la ECJ, los instrumentos neuroquirúrgicos y los electrodos se deben desinfectar con una solución de hipoclorito al 5%, una solución de hidróxido sódico 1 M o con esterilización en autoclave a 15 psi durante 1 hora.

ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; *GSS,* Gerstmann-Sträussler-Scheinker; *vECJ,* variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

El kuru estaba limitado a una zona muy pequeña de las montañas de Nueva Guinea. El nombre de la enfermedad significa «escalofríos» o «temblores», y la enfermedad se relacionó con las prácticas caníbales de la tribu fore de Nueva Guinea. Con anterioridad a la intervención de Gajdusek, este pueblo tenía la costumbre de comer los cuerpos de sus familiares fallecidos. Cuando Gajdusek empezó su estudio, observó que las mujeres y los niños eran los más vulnerables a la enfermedad, y dedujo que el motivo era que las mujeres y los niños eran los que preparaban la comida y recibían las partes menos apreciadas, como las vísceras y el cerebro. El riesgo de infección era mayor debido a que manipulaban el tejido contaminado, permitiendo que el agente se introdujera a través de la conjuntiva o cortes en la piel. Además, se comían los tejidos nerviosos, que contienen las máximas concentraciones del agente del kuru. El cese de este hábito caníbal ha detenido la difusión del kuru.

Una epidemia de EEB («enfermedad de las vacas locas») que tuvo lugar en el año 1980 en el Reino Unido y la incidencia poco frecuente de una forma de progresión más rápida de ECJ en adultos jóvenes (menores de 45 años) en 1996 despertaron la sospecha de que la carne de vacuno contaminada era el origen de esta nueva variante de la ECJ (llamada **vECJ**). Con mayor probabilidad, la infección del ganado se debe a la utilización de derivados animales contaminados (p. ej., vísceras de oveja, cerebro) como complemento proteico en los piensos. El consumo de carne de ternera contaminada podría haber originado 153 casos de vECJ, más del 98% de los cuales se registraron en Reino Unido.

Enfermedades clínicas

Los agentes priónicos provocan una enfermedad neurológica degenerativa y progresiva, con un período de incubación muy largo, pero con progresión rápida hacia la muerte en cuanto aparecen los síntomas (fig. 56.2; caso clínico 56.1; cuadro 56.4). Las encefalopatías espongiformes se caracterizan por pérdida de control muscular, escalofríos, contracciones mioclónicas y temblores, pérdida de coordinación, demencia rápidamente progresiva y muerte.

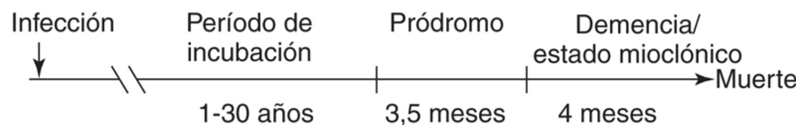


FIG. 56.2 Evolución de la enfermedad transmisible de Creutzfeldt-Jakob.

Caso clínico 56.1 Transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob mediante transfusión

En un caso publicado por Wroe y cols. (*Lancet* 368:2061- 2067, 2006), un hombre de 30 años consultó al médico de cabecera por fatiga e incapacidad para concentrarse. Los síntomas se atribuyeron a una infección respiratoria. Las exploraciones neurológicas del paciente eran normales en ese momento. Los antecedentes del paciente incluían una cirugía 7 años antes, durante la cual se le administraron concentrados de eritrocitos de un donante que falleció un año después por la vECJ. A los 6 meses de esta consulta inicial, el paciente presentó dificultades para mantener el equilibrio, tendencia a tambalearse, algunos problemas de memoria, temblor en las manos y un «dolor desgarrador» en las piernas. En ese momento no se evidenciaron cambios en la vista

o el estado mental. A las 6 semanas, el estado mental y la memoria se deterioraron, y el equilibrio y la deambulación eran difíciles y dolorosos. Las técnicas de neurorradiología con RM y el electroencefalograma indicaron cambios y un análisis de sangre demostró la presencia de la proteína priónica de la vECJ (PrP^{Sc}). El estado mental del paciente y su capacidad física siguieron empeorando y el paciente estaba mudo, encamado, con escasa reactividad y falleció a los 8 años y 8 meses de la transfusión. Los estudios de inmunotransferencia tipo Western blot de las muestras de autopsia del encéfalo y las amígdalas demostraron la proteína PrP^{Sc}. En el encéfalo se demostraron placas de PrP y encefalopatía espongiforme.

Dado el prolongado período de incubación de las enfermedades priónicas, resulta difícil prevenir la transmisión de la ECJ mediante una transfusión. La vECJ se manifiesta con mayor rapidez, y este caso muestra la progresión clásica en cinco estadios: 1) incubación (6 años); 2) fatiga y dificultad de concentración prodrómicos (18 meses); 3) deterioro neurológico progresivo (9 meses); 4) fase neurológica tardía (4 meses), y 5) fase terminal. El análisis mediante inmunoblot de la proteína priónica tratada permite ahora distinguir la PrP^{Sc} de la proteína normal en las muestras de las amígdalas del paciente (o en la autopsia de muestras del encéfalo).

ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; *vECJ,* variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Cuadro 56.4 Resúmenes clínicos

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: un hombre de 63 años refirió pérdida de memoria y dificultades de visión y coordinación muscular. A lo largo del siguiente año desarrolló demencia senil y movimientos irregulares en sacudidas, perdió de manera gradual la función muscular y falleció.

Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: un hombre de 25 años acude a un psiquiatra debido a problemas de ansiedad y depresión. Después de 2 meses presenta dificultades de equilibrio y control muscular, así como problemas de memoria. Desarrolla mioclonía y muere a los 12 meses del comienzo de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio

No existe ningún método de detección directa del prion en el tejido y no suscitan respuesta serológica. La confirmación inicial del diagnóstico se debe basar en la clínica. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante resonancia magnética, detección de la elevación de la concentración de proteína tau o proteína 14-3-3 en el LCR, o detección de una forma resistente a proteinasa K de PrP en Western blot utilizando anticuerpos contra la PrP en una biopsia de amígdala. La capacidad de la PrP^{Sc} para iniciar la polimerización de la PrP se utiliza en el ensayo cíclico de plegamiento anormal de proteínas para amplificar el número de unidades de PrP^{Sc} y puede utilizarse para detectar la presencia de priones. Se utiliza un nuevo método, llamado conversión inducida por temblores en tiempo real (**RT-QuIC**), para detectar la presencia de PrP^{Sc} en el LCR o en muestras de cepillado nasal. La agregación de la PrP para formar fibrillas priónicas incrementa la fluorescencia de la tioflavina T, que se puede medir fácilmente. En la autopsia se detectan las placas amiloides características y las vacuolas espongiformes, y se puede detectar la PrP mediante métodos inmunohistológicos.

Tratamiento, prevención y control

No se dispone de ningún tratamiento para el kuru o la ECJ. Asimismo, los agentes causales son resistentes a los procesos de desinfección utilizados para otros virus, como el formaldehído, los detergentes y la radiación ionizante. Para su eliminación se puede recurrir a un proceso de esterilización en autoclave a 15 psi durante 1 hora (en lugar de 20 minutos) o a un tratamiento con una solución de hipoclorito al 5%, o de hidróxido sódico 1 M. Puesto que estos agentes se pueden transmitir a través de los instrumentos y electrodos cerebrales, estos objetos se deben desinfectar cuidadosamente antes de volver a utilizarlos.

El brote de EEB y de la vECJ en Reino Unido favoreció la introducción de legislación contraria a la utilización de productos derivados de animales en los piensos del ganado junto con una vigilancia más cuidadosa de estos animales. La enfermedad por priones no ha sido un problema en el ganado en Estados Unidos. El ganado debe ser menor de 5 años para minimizar la posibilidad de acumulación de PrP aberrante, de modo que el tejido muscular tendría la menor cantidad posible de PrP.

Bibliografía

Aguzzi A, Nuvolone M, Zhu C. The immunobiology of prion diseases. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:888–902.

Aguzzi A, Zhu C. Five questions on prion diseases. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002651.

Belay ED. Transmissible spongiform encephalopathies in humans. *Annu Rev Microbiol.* 1999;53:283–314.

Brown P, Coker-Vann M, Pomeroy K, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by Western blot identification. *N Eng J Med.* 1986;314:547–551.

Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases.* Second ed. St Louis: Mosby; 2004.

Flint SJ, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology.* Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Halfmann R, Alberti S, Lindquist S. Prions, protein homeostasis, and phenotypic diversity. *Trends Cell Biol.* 2010;20:125–133.

Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Eng J Med.* 1996;335:924–930.

Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
Lee KS, Caughey B. A simplified recipe for prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:9551–9552.
Manson JC. Understanding transmission of the prion diseases. *Trends Microbiol*. 1999;7:465–467.
Mercer RC, Ma L, Watts JC, et al. The prion protein modulates A-type K^+ currents mediated by Kv4.2 complexes through dipeptidyl aminopeptidase-like protein 6. *J Biol Chem*. 2013;288:37241–37255.
Orrú CD, Groveman BR, Hughson AG, et al. Rapid and sensitive RT-QuIC detection of human Creutzfeldt-Jakob disease using cerebrospinal fluid. *MBio*. 2015;6(1): e0245114 http://dx.doi.org/10.1128/mBio.02451-14.
Prusiner SB. Molecular biology and genetics of neurodegenerative diseases caused by prions. *Adv Virus Res*. 1992;41:241–280.
Prusiner SB. *Prions, Prions, Prions. Curr Top Microbiol Inmunol., vol. 207*. Berlin: Springer-Verlag; 1996.
Prusiner SB. A unifying role for prions in neurodegenerative diseases. *Science*. 2012;336:1511–1512.
Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. Fourth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2017.
Takada LT, Geschwind MD. Prion diseases. *Semin Neurol*. 2013;33:348–356.

Páginas web

Centers for Disease Control and Prevention. Prion diseases. https://www.cdc.gov/prions/index.html.
CJD Foundation. https://cjdfoundation.org/info.html.
Freudenrich CC. How mad cow disease works. https://animals.howstuffworks.com/animal-facts/mad-cow-disease1.htm.
Genetics Home Reference: Prion disease. http://ghr.nlm.nih.gov/condition=priondisease. [fecha de última consulta: 22 de septiembre de 2018].
National Prion Disease Pathology Surveillance Center. Homepage. www.cjdsurveillance.com/.

Estudio de un caso y preguntas

Una mujer de 70 años refirió fuertes dolores de cabeza y tenía aspecto torpe y apático, con un temblor constante en la mano derecha. Un mes más tarde empezó a perder la memoria y sufría momentos de confusión. El estado de la paciente siguió deteriorándose, y 2 meses después de la aparición de los síntomas se observaron resultados anómalos en un electroencefalograma que presentaba complejos periódicos de ondas bifásicas y trifásicas lentas. A los 3 meses la paciente se encontraba en estado comatoso. También presentaba contracciones ocasionales clónicas espásticas de los brazos y de las piernas, y se asustaba ante ruidos intensos respondiendo con contracciones mioclónicas. La paciente murió debido a neumonía 4 meses después del comienzo de la sintomatología. En la autopsia no se observó ninguna lesión macroscópica. El examen microscópico reveló gliosis astrocitaria de la corteza cerebral con fibrillas y vacuolización intracerebral en toda la corteza cerebral. No se observó hinchazón ni inflamación.

1. ¿Qué enfermedades neurológicas víricas se deberían tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, a partir de los síntomas descritos? ¿Qué otras enfermedades?
2. ¿Qué características clave de los hallazgos *post mortem* eran propias de las enfermedades provocadas por priones?
3. ¿Qué características clave distinguen las enfermedades provocadas por priones de otras enfermedades víricas neurológicas más convencionales?
4. ¿Qué precauciones debería haber tomado el anatomopatólogo para protegerse de la infección durante el examen *post mortem*?

Sección 6: Micología

57: Clasificación, estructura y replicación de los hongos

Este capítulo ofrece una visión de conjunto de la clasificación, la estructura y la reproducción de los hongos. Se describen los aspectos básicos de la organización y la morfología de las células micóticas, así como las categorías generales de las micosis humanas. Hemos simplificado a propósito la taxonomía de los hongos y la utilizamos para resaltar las principales clases de hongos que producen enfermedades en el ser humano: Ascomycota (Ascomicetos), Basidiomycota (Basidiomicetos), Glomeromycota (Mucormicetos) y Microspora (Microsporidia).

Importancia de los hongos

Los hongos representan un grupo ubicuo y variado de microorganismos cuya principal finalidad es degradar materia orgánica. Todos los hongos llevan una existencia heterótrofa como **saprobiontes** (microorganismos que se nutren de materia muerta o en descomposición), **simbiontes** (microorganismos que viven juntos, de tal manera que la asociación supone una ventaja mutua), **comensales** (microorganismos que viven en una relación estrecha en la que uno se beneficia de la relación y el otro ni se beneficia ni sale perjudicado) o **parásitos** (microorganismos que viven en el exterior o en el interior de un huésped del que obtienen beneficios sin hacer ninguna contribución útil a cambio; en el caso de los patógenos, la relación es perjudicial para el huésped).

En las últimas dos décadas, los hongos se han convertido en causas importantes de enfermedades en el ser humano (tabla 57.1), especialmente en personas inmunodeprimidas u hospitalizadas con enfermedades subyacentes graves. En estos grupos de pacientes, los hongos actúan como patógenos oportunistas y producen una morbimortalidad elevada. La incidencia total de las micosis invasoras específicas sigue aumentando con el tiempo, y la lista de patógenos micóticos oportunistas también se incrementa cada año. En pocas palabras, *¡no hay hongos no patógenos!* Este aumento de las micosis se puede atribuir al creciente número de pacientes inmunodeprimidos, como los pacientes trasplantados, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los pacientes con cáncer y que reciben quimioterapia, y los pacientes que están ingresados con otras enfermedades subyacentes graves y a los que se les realizan diversas técnicas invasivas.

subyacentes graves y a los que se les realizan diversas técnicas invasivas.

Tabla 57.1

Tasas de incidencia y de letalidad de determinadas micosis invasoras

	N.° de casos por año	Tasa de letalidad (% en poblaciones infectadas)
Patógeno	**Incidencia**	
Género *Candida*	>700.000	46-75
Cryptococcus neoformans	>1.000.000	20-70
Género *Aspergillus*	>300.000	30-95
Penumocistosis	>400.000	20-80
Microorganismos productores de la mucormicosis	>11.000	30-90
Micosis endémicas	>100.000	<1-70
Blastomicosis	~3.000	<2-68
Coccidioidomicosis	~20.000	<1-70
Histoplasmosis	~25.000	28-50
Paracoccidioidomicosis	~4.000	5-27
Talaromicosis (peniciliosis)	>8.000	2-75

Modificada de Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R.O., Denning, D.W., 2017. Global and multi-national prevalence of fungal diseases–estimate precision. *J Fungi* 3(4):57; Pianalto, K.M., Alspaugh, J.A., 2016. New horizons in antifungal therapy. *J Fungi* 2(4):26.

Taxonomía, estructura y replicación de los hongos

Los hongos se clasifican en su propio reino independiente llamado reino Fungi. Son microorganismos eucariotas que se distinguen de los otros eucariotas porque tienen una pared celular rígida formada por quitina y glucano y una membrana celular en la que el ergosterol sustituye al colesterol como principal componente esterólico (fig. 57.1).

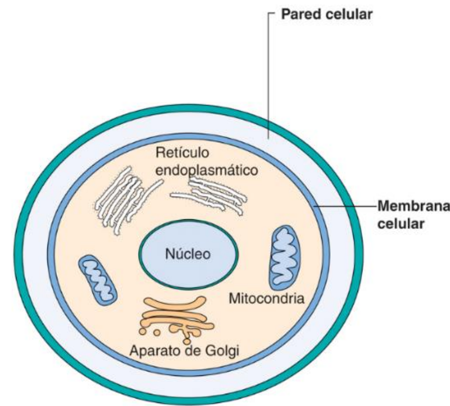


FIG. 57.1 Diagrama de una célula micótica.

La taxonomía clásica de los hongos se basa fundamentalmente en la morfología y en la forma de producción de esporas. Sin embargo, cada vez se tienen más en consideración los rasgos ultraestructurales y las **características moleculares** y bioquímicas, lo que a menudo lleva a cambios de la designación taxonómica original. El descubrimiento de la secuenciación del ácido desoxirribonucleico (ADN) rápida ha revolucionado la taxonomía de los hongos mediante un enfoque filogenético del reconocimiento de las especies que se basa en un análisis comparativo de caracteres de ácidos nucleicos variables para definir las especies de hongos. De este modo, una especie se define como un grupo de microorganismos que comparten concordancia de múltiples genealogías génicas (secuencias de ADN en diferentes localizaciones génicas) en lugar de microorganismos que comparten una morfología común o que pueden hermanarse.

Los hongos pueden ser unicelulares o multicelulares. El agrupamiento más sencillo, basado en la morfología, divide los hongos en **levaduras** y **mohos.** Se puede definir morfológicamente una levadura como una célula que se reproduce mediante gemación o por fisión (fig. 57.2), de manera que una célula progenitora o «madre» desprende una porción de sí misma para producir una célula descendiente o «hija». Las células hijas se pueden elongar para formar **seudohifas** con forma de salchicha. Las levaduras habitualmente son unicelulares y producen colonias redondeadas, pálidas o mucoides en agar. Por otro lado, los mohos son microorganismos multicelulares formados por estructuras tubulares filiformes denominadas **hifas** (v. fig. 57.2), que se alargan en los extremos mediante un proceso conocido como **extensión apical.** Las hifas pueden ser **cenocíticas** (huecas y multinucleadas) o **tabicadas** (divididas por separaciones o tabiques transversales) (v. fig. 57.2). Las hifas se unen para formar una estructura similar a un tapete denominada **micelio.** A menudo se describen las colonias formadas por mohos como **filamentosas, vellosas** o **lanosas.** Cuando crecen en agar o en otras superficies sólidas, los mohos producen las denominadas **hifas vegetativas,** que crecen sobre la superficie del medio de cultivo o por debajo de este, y también hifas que se proyectan por encima de la superficie del medio de cultivo, las denominadas **hifas aéreas.** Las hifas aéreas pueden producir estructuras especializadas conocidas como **conidios** (elementos reproductores asexuados) (fig. 57.3). Los conidios pueden estar producidos por un proceso blástico (de gemación) o por un proceso tálico, en el que los segmentos de las hifas se fragmentan para dar lugar a células individuales o **artroconidios.**

Los conidios son transportados por el aire con facilidad y sirven para diseminar el hongo. El tamaño, la forma y determinadas características del desarrollo de los conidios se utilizan como método para identificar los hongos en género y especie. Muchos hongos de importancia médica se denominan **dimorfos** porque pueden aparecer en una forma levaduriforme o de moho.

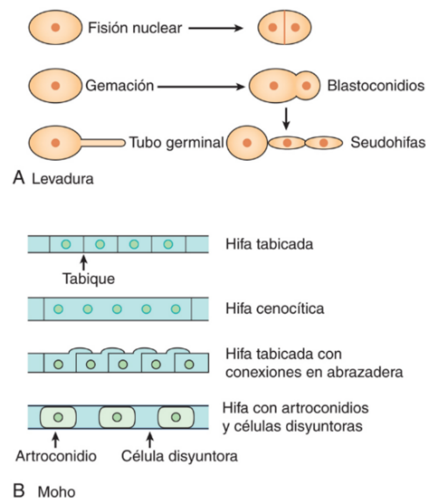


FIG. 57.2 Morfología de las células micóticas. (A) Células de una levadura que se reproducen por fisión nuclear y mediante la formación de blastoconidios. Se muestra la elongación de las células de la levadura en gemación para formar seudohifas, igual que la formación de un tubo germinal. (B) Se ven los tipos de hifas de varios mohos.

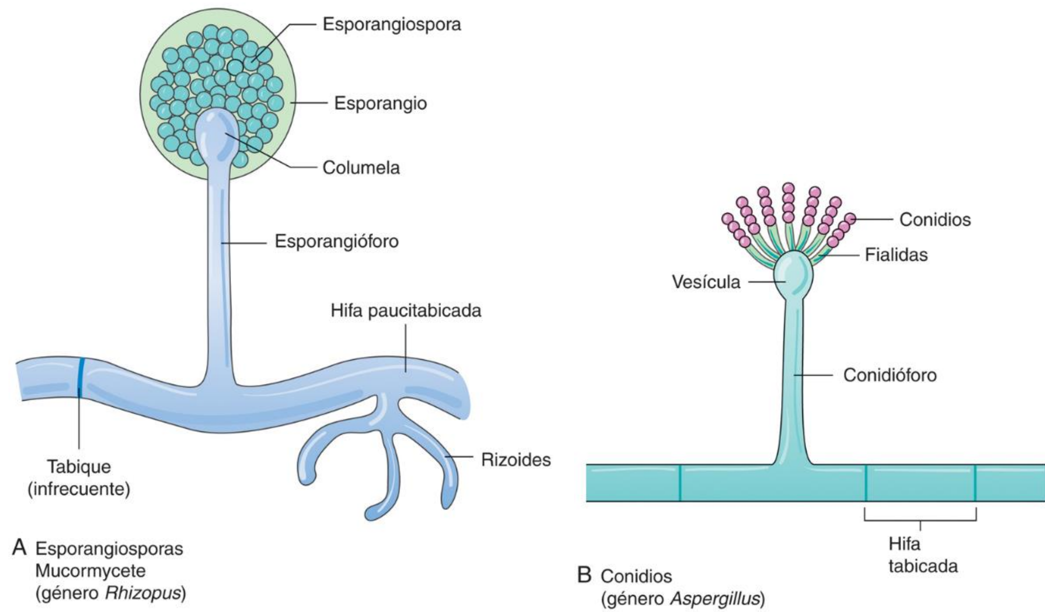


FIG. 57.3 Ejemplos de formación de esporas asexuadas y estructuras asociadas vistas en un hongo del orden Mucorales (A) y un hongo del género *Aspergillus* (B).

La mayoría de los hongos tienen respiración aerobia, aunque algunos son anaerobios facultativos (fermentativos) y otros son anaerobios estrictos. Desde un punto de vista metabólico, los hongos son heterótrofos, y son versátiles desde una perspectiva bioquímica, de manera que producen metabolitos, tanto primarios (p. ej., ácido cítrico, etanol, glicerol) como secundarios (p. ej., antibióticos [penicilina], alcaloides de la ergotamina, aflatoxinas). En comparación con las bacterias, los hongos tienen un crecimiento lento, con tiempos de duplicación celular del orden de horas en lugar de minutos.

En la tabla 57.2 se muestra un esquema taxonómico simplificado que presenta los cuatro principales taxones de hongos de importancia en medicina. De la cifra estimada de varios centenares de miles de hongos diferentes, solo se conocen menos de 500 que produzcan enfermedad en el ser humano, aunque este número parece estar aumentando.

Tabla 57.2

Hongos importantes desde el punto de vista médico (reino Fungi)

Designación taxonómica	Géneros representativos	Enfermedad humana
FILO: GLOMEROMYCOTA (MUCORMYCETES)		
Orden: Mucorales	*Rhizopus, Mucor, Lichtheimia, Saksenaea*	Mucormicosis: oportunista en pacientes con diabetes, leucemia, quemaduras graves o malnutrición; infecciones rinocerebrales
Orden: Entomophthorales	*Basidiobolus, Conidiobolus*	Entomoftoromicosis: infecciones subcutáneas y gastrointestinales
FILO: BASIDIOMYCOTA (BASIDIOMYCETES)	Teleomorfos de los géneros *Cryptococcus, Malassezia* y *Trichosporon*	Criptococosis y numerosas micosis
FILO: ASCOMYCOTA (ASCOMYCETES)		
Clase: Pneumocystidomycetes	*Pneumocystis jirovecii*	Neumonía por *Pneumocystis*
Clase: Saccharomycetes	Teleomorfo del género *Candida; Saccharomyces*	Numerosas micosis
Clase: Eurotiomycetes Orden: Onygenales	*Arthroderma* (teleomorfos de *Trichophyton* y *Microsporum*); *Ajellomyces* (teleomorfos de los géneros *Blastomyces* e *Histoplasma*)	Dermatofitosis; micosis sistémicas
Orden: Eurotiales	Teleomorfos del género *Aspergillus*	Aspergilosis
Clase: Sordariomycetes Orden: Hypocreales	Teleomorfos del género *Fusarium*	Queratitis y otras micosis invasoras
Orden: Microascales	*Pseudallescheria* (teleomorfo del género *Scedosporium*)	Neumonía, micetoma y micosis invasoras

FILO: MICROSPORA (MICROSPORIDIA)	*Encephalitozoon, Enterocytozoon, Nosema, Trachipleistophora*	Queratoconjuntivitis, sinusitis, neumonitis, diarrea, encefalitis, infección diseminada

Modificada de Brandt, M.E., Warnock, D.W., 2015. Taxonomy and classification of fungi. En: Jorgensen, J.H., et al. (eds.), 2015. *Manual of Clinical Microbiology,* eleventh ed. American Society for Microbiology Press, Washington, DC.

Los hongos se reproducen mediante la formación de esporas que pueden ser sexuadas (lo que supone una meiosis, precedida por la fusión del protoplasma y el núcleo de dos tipos de apareamiento compatibles) o asexuadas (solo se produce mitosis). Los hongos de Ascomycota, Basidiomycota, Glomeromycota y Microspora producen esporas tanto sexuadas como asexuadas (tabla 57.3). La forma de hongo que produce esporas sexuadas se denomina **teleomorfo,** y la forma que produce esporas asexuadas **anamorfo.** El hecho de que el teleomorfo y el anamorfo del mismo hongo tengan nombres diferentes (p. ej., *Ajellomyces capsulatus* [teleomorfo] e *Histoplasma capsulatum* [anamorfo]) es un motivo de confusión para los no expertos.

Tabla 57.3

Características biológicas, morfológicas y reproductivas de los hongos patógenos

Grupo de microorganismos	Géneros representativos	Morfología	Reproducción
Mucormycetes	*Rhizopus, Mucor, Lichtheimia, Basidiobolus*	Hifa cenocítica ancha y de pared fina, de 6-25 µm, con lados no paralelos; esporas dentro de un esporangio; estructuras similares a raíces denominadas *rizoides* características de algunos géneros	Asexual: producción de esporangiosporas dentro de un esporangio Sexual: producción de cigosporas formadas por la fusión de tipos de apareamiento compatibles
Basidiomycetes	Levaduras basidiomicéticas anamorfas *(Cryptococcus, Malassezia, Trichosporon)*	Levaduras en gemación, hifas y artroconidios Hifas que producen basidiosporas (no se ven en la naturaleza ni en los pacientes) Hifas con conexiones en abrazadera	Asexual: producción de conidios mediante gemación a partir de una célula madre o dentro de un fragmento de una hifa Sexual: fusión de núcleos compatibles seguida por meiosis para formar basidiosporas o no identificada
Pneumocystidomycetes	*Pneumocystis jirovecii*	Formas tróficas y estructuras de aspecto quístico	Asexual: fisión binaria Sexual: fusión de tipos de apareamiento compatibles para formar un cigoto; compartimentación de las esporas dentro del quiste
Saccharomycetes	*Candida* y *Saccharomyces*	Levaduras en gemación e hifas, seudohifas	Asexual: producción de conidios mediante gemación desde una célula madre Sexual: no se ve o mediante conjugación entre dos células únicas o conjugación «madre-brote»
Eurotiomycetes	Dermatofitos, géneros *Blastomyces, Histoplasma, Aspergillus, Fusarium, Scedosporium*	Levaduras en gemación, hifas tabicadas, conidios asexuados transportados sobre estructuras especializadas	Asexual: producción de conidios mediante gemación a partir de una célula madre Sexual: ascosporas que se producen en una estructura especializada denominada *asco* o no se ven

A la vista de esta confusión y del efecto que tiene la taxonomía, se modificó el código de la nomenclatura micológica con el fin de aplicar una política en la que se diera al hongo un solo nombre; de este modo, ya no será necesario dar nombres diferentes para morfologías diferentes del mismo hongo. Todos los nombres legítimos propuestos para una especie pueden servir como el nombre correcto para dicha especie. En este momento, es aceptable referirse a un hongo por su designación asexual si esta es la forma en la que se obtiene normalmente en el cultivo. Por ejemplo, *H. capsulatum* es la anaforma del ascomiceto *A. capsulatus*. La anaforma es la etapa que se observa con más frecuencia en el cultivo y solo se forma la etapa sexual en condiciones especiales. De este modo, a la cepa clínica se la conoce como *H. capsulatum*.

Las esporas asexuadas comprenden dos tipos generales: **esporangiosporas** y **conidios.** Las esporangiosporas son esporas asexuadas que se producen en una estructura que las contiene, o **esporangio** (v. fig. 57.3), y son características de los géneros que pertenecen al orden de los Mucorales, como los géneros *Rhizopus* y *Mucor*. Los conidios son esporas asexuadas que se transportan sin envoltura en estructuras especializadas, como se ve en los géneros *Aspergillus* (v. fig. 57.3) y *Penicillium* y en los dermatofitos.

Ascomycota (Ascomycetes)

El filo Ascomycota abarca casi el 50% de todas las especies de hongos nombradas y representa aproximadamente el 80% de los hongos de relevancia médica. La reproducción sexual da lugar al desarrollo de ascosporas, que se generan en una estructura sacular especializada conocida como *asco*. La reproducción asexual consiste en la producción de conidios a partir de una célula generativa o conidiógena.

Las cuatro clases del filo Ascomycota con importancia médica son: Pneumocystidiomycetes, Saccharomycetes, Eurotiomycetes y Sordariomycetes. La clase Pneumocystidiomycetes incluye el género *Pneumocystis,* clasificado antiguamente como protozoo y actualmente reasignado al reino Fungi en función de comparaciones de secuencias génicas. Saccharomycetes abarca las levaduras ascomicetosas, mientras que Eurotiomycetes y Sordariomycetes incluyen ascomicetos filamentosos.

Pneumocystidiomycetes: la nueva clase Pneumocystidiomycetes se ha descrito recientemente para incluir un microorganismo, *Pneumocystis carinii,* al que previamente se había considerado un protozoo. La reclasificación de *Pneumocystis* se basó en datos moleculares que indicaban que estaba relacionado estrechamente con el ascomiceto *Schizosaccharomyces pombe*. Estudios moleculares adicionales hicieron que se cambiara el nombre de las cepas derivadas de seres humanos a *P. jirovecii*. Este microorganismo existe en una forma trófica vegetativa que se reproduce por mecanismos asexuales mediante fisión binaria. La fusión de tipos de apareamiento compatibles da lugar a un quiste esférico o una bolsa de esporas, que cuando ha madurado contiene ocho esporas.

Saccharomycetes: la clase Saccharomycetes contiene las levaduras ascomicéticas (orden Saccharomycetales), que se caracterizan por ser células levaduriformes vegetativas que proliferan por gemación o fisión (v. fig. 57.2A). Muchos miembros del orden Saccharomycetales tienen una fase anamorfa que pertenece al género *Candida* (v. tabla 57.2). Este género, que está formado por aproximadamente 200 especies anamorfas, tiene teleomorfos en más de 10 géneros diferentes, como *Clavispora, Debaryomyces, Issatchenkia, Kluyveromyces* y *Pichia*. Bajo la máxima «un hongo, un nombre», muchos de estos hongos deberán renombrarse.

Eurotiomycetes: en la clase Eurotiomycetes, la reproducción sexual lleva a la formación de un saco de pared fina, o asco, que contiene las ascosporas haploides. Esta clase de siete órdenes abarca especies patógenas para el ser humano. Entre los más importantes están el orden Onygenales, que contiene los dermatofitos y diversos patógenos sistémicos dimorfos (como *H. capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*), y el orden Eurotiales, que comprende los géneros teleomorfos o anamorfos *Aspergillus* y *Penicillium*.

Sordariomycetes: en la clase Sordariomycetes, el orden Hypocreales contiene las teleoformas del género anamorfo *Fusarium*, y el orden Microascales incluye los teleomorfos *(Pseudallescheria)* del género anamorfo *Scedosporium* (v. tabla 57.2). Además, los teleomorfos de numerosos hongos melanizados (dematiáceos) importantes desde el punto de vista médico pertenecen a órdenes de esta clase.

Basidiomycota (Basidiomycetes)

La mayoría de los miembros de la clase Basidiomycetes tienen una forma filamentosa con filamentos independientes, aunque algunos son levaduras típicas. La reproducción sexual lleva a la formación de basidiosporas haploides en el exterior de una célula generativa denominada **basidio.** Los patógenos humanos más importantes de la clase Basidiomycetes son levaduras basidiomicéticas con fases anamorfas que pertenecen a los géneros *Cryptococcus, Malassezia* y *Trichosporon*. El género *Cryptococcus,* que comprende más de 30 especies diferentes, tiene teleomorfos (fases sexuadas) que se han asignado a los géneros *Filobasidium* y *Filobasidiella*.

Los basidiomicetos filamentosos son cada vez más reconocidos como causas de infecciones micóticas oportunistas. En cultivo, estos microorganismos suelen dar lugar a colonias blanquecinas, estériles y de crecimiento rápido con **conexiones en abrazadera** (v. fig. 57.2B), que son excrecencias de hifas que forman una derivación alrededor del tabique para facilitar la migración de un núcleo. Mientras que la mayoría de los basidiomicetos filamentosos son hongos de maderas en descomposición, la causa más frecuente de infección en el ser humano es *Schizophyllum commune*.

Glomeromycota (Mucormycetes, antiguamente Zygomycetes)

La clase Glomeromycota (Mucormycetes) está formada por mohos con hifas anchas, paucitabicadas y cenocíticas. Se ha propuesto que el subfilo Mucoromycotina incluya el orden **Mucorales** y que el subfilo Entomophthoromycotina abarque el orden **Entomophthorales.** Estos hongos producen **cigosporas sexuadas** después de la fusión de dos tipos de apareamiento compatibles. Las esporas asexuadas del orden Mucorales (v. fig. 57.3) están contenidas dentro de un esporangio (esporangiosporas). Los esporangios son transportados en las puntas de **esporangiosporas** similares a un tallo que terminan en una tumefacción bulbosa denominada **columela** (v. fig. 57.3). La presencia de estructuras radiculares, denominadas **rizoides,** es útil para identificar géneros específicos dentro del orden Mucorales. El orden Mucorales es el más importante desde el punto de vista clínico y comprende los géneros *Lichtheimia* (antes *Absidia*), *Mucor, Rhizopus* y *Rhizomucor*. El otro orden, Entomophthorales, es menos frecuente, y comprende los géneros *Basidiobolus* y *Conidiobolus*. Estos microorganismos producen mucormicosis subcutánea tropical. Las esporas asexuadas son transportadas individualmente sobre esporóforos cortos y expulsadas por la fuerza cuando están maduras.

Microspora (Microsporidia)

Microsporidia son eucariotas formadoras de esporas, unicelulares e intracelulares; son parásitos obligados. Antiguamente se clasificaban como protistas, pero recientemente los microorganismos del filo Microspora se han asignado al reino Fungi basándose en estudios genéticos que señalan que estos microorganismos derivaban de un ancestro quitridio endoparasitario en las primeras ramificaciones divergentes del árbol filogenético micótico. Además, algunas características estructurales de estos microorganismos, como la presencia de quitina en la pared de la espora, los núcleos diplocariotas y las placas fusiformes electrodensas asociadas a la envoltura nuclear sugieren una posible relación entre los hongos y las microsporidias. Por el contrario, el ciclo vital de las microsporidias es singular y diferente de cualquier otra especie de hongo. Se han identificado más de 200 géneros de microsporas y 1.500 especies que son patógenas en cada grupo animal principal. En la actualidad se ha demostrado que las infecciones en el ser humano implican a nueve géneros diferentes (*Anncaliia, Encephalitozoon, Endoreticulatus, Enterocytozoon, Nosema, Pleistophora, Vittaforma, Tubulinosema* y *Trachipleistophora*) y microsporidias inclasificables que se han asignado al grupo colectivo *Microsporidium*.

Clasificación de las micosis humanas

Además de la clasificación taxonómica formal de los hongos, las micosis se pueden clasificar según los tejidos infectados y por las características específicas de los grupos de microorganismos. Esta clasificación abarca las micosis superficiales, cutáneas, subcutáneas, endémicas y oportunistas (tabla 57.4).

Tabla 57.4

Clasificación de las micosis humanas y microorganismos causales representativos

Micosis superficiales	Micosis cutáneas y subcutáneas	Micosis endémicas	Micosis oportunistas
Piedra negra: *Piedraia hortae* Tiña negra: *Hortaea werneckii* Pitiriasis versicolor: *Malassezia furfur* Piedra blanca: Género *Trichosporon*	Dermatofitosis: Género *Microsporum* Género *Trichophyton* *Epidermophyton floccosum* Tiña ungueal: Género *Trichophyton* *E. floccosum* Onicomicosis: Género *Candida* Género *Aspergillus* Género *Trichosporon* Género *Geotrichum* Queratitis micótica: Género *Fusarium* Género *Aspergillus* Género *Candida* Cromoblastomicosis: Género *Fonsecaea* Género *Phialophora*	Blastomicosis: *Blastomyces dermatitidis* Histoplasmosis: *Histoplasma capsulatum* Coccidioidomicosis: *Coccidioides immitis/posadasii* Peniciliosis: *Talaromyces (Penicillium) marneffei* Paracoccidioidomicosis: *Paracoccidioides brasiliensis* Emmonsiasis Emergomicosis: *Emergomyces pasteurianus* *E. africanus*	Aspergilosis: *Aspergillus fumigatus* *A. flavus* *A. niger* *A. terreus* Candidiasis: *Candida albicans* *C. glabrata* *C. parapsilosis* *C. tropicalis* Criptococosis: *Cryptococcus neoformans* Tricosporonosis: Género *Trichosporon* Hialohifomicosis: Género *Acremonium* Género *Fusarium* Género *Paecilomyces* Género *Scedosporium* Mucormicosis: Género *Rhizopus* Género *Mucor* *Lichtheimia corymbifera* Feohifomicosis: Género *Alternaria* Género *Curvularia* Género *Bipolaris* Género *Exophiala* Neumocistosis: *Pneumocystis jirovecii* Microsporidiosis

Micosis superficiales

Las micosis superficiales son infecciones limitadas a las regiones más superficiales de la piel y el cabello. No son destructivas y solo tienen importancia estética. La infección clínica denominada **pitiriasis versicolor** se caracteriza por alteraciones de la coloración o despigmentación y descamación de la piel. La **tiña negra** hace referencia a placas maculares pigmentadas de color marrón o negro localizadas principalmente en las palmas. Las entidades clínicas de la piedra negra y la piedra blanca afectan al cabello y se caracterizan por nódulos formados por hifas que engloban el tallo piloso. Entre los hongos asociados a estas infecciones superficiales se incluyen *Malassezia furfur, Hortaea werneckii, Piedraia hortae* y el género *Trichosporon*.

Micosis cutáneas

Las micosis cutáneas son infecciones de la capa queratinizada de la piel, el cabello y las uñas. Estas infecciones pueden producir una respuesta del huésped y hacerse sintomáticas. Entre los síntomas y signos se incluyen prurito, descamación, rotura de los cabellos, placas anulares en la piel y uñas engrosadas y coloreadas. Los dermatofitos son hongos que se clasifican en los géneros *Trichophyton, Epidermophyton* y *Microsporum*. Las infecciones de la piel producidas por estos microorganismos se denominan **dermatofitosis.** La **tiña ungueal** hace referencia a las infecciones de los dedos de los pies producidas por estos hongos. Entre las onicomicosis se incluyen las infecciones de las uñas producidas por los dermatofitos, además de por hongos no dermatofíticos, como los géneros *Candida* y *Aspergillus*.

Micosis subcutáneas

Las micosis subcutáneas afectan a las capas profundas de la piel, como la capa córnea, el músculo y el tejido conjuntivo, y están producidas por un amplio espectro de hongos diversos desde el punto de vista taxonómico. Los hongos entran en los tejidos más profundos habitualmente por inoculación traumática y permanecen localizados, y dan lugar a formación de abscesos, úlceras que no curan y fístulas con drenaje. El sistema inmunitario del huésped reconoce los hongos, lo que provoca una destrucción variable de los tejidos y a menudo hiperplasia epiteliomatosa. Las infecciones pueden estar producidas por mohos hialinos, como los géneros *Acremonium, Sarocladium* y *Fusarium,* y por hongos pigmentados o dematiáceos, como los géneros *Alternaria, Cladosporium* y *Exophiala* (feohifomicosis, cromoblastomicosis). Las micosis subcutáneas tienden a estar localizadas y raras veces se diseminan por vía sistémica.

Micosis endémicas

Las micosis endémicas son infecciones producidas por los patógenos micóticos dimorfos clásicos *H. capsulatum, B. dermatitidis, Emergomyces pasteurianus* (antiguamente *Emmonsia pasteuriana*), *E. africanus, Coccidioides immitis, C. posadasii, Paracoccidioides brasiliensis* y *Talaromyces (Penicillium) marneffei.* Estos hongos muestran dimorfismo térmico (aparecen como levaduras o esférulas a 37 °C y como mohos a 25 °C) y generalmente están restringidos a regiones geográficas en las que ocupan nichos ambientales o ecológicos específicos. Las micosis endémicas a menudo se denominan **micosis sistémicas** porque estos microorganismos son patógenos verdaderos y pueden producir infecciones en personas sanas. Todos estos patógenos producen una infección primaria del pulmón, con diseminación posterior a otros órganos y tejidos.

Micosis oportunistas

Las micosis oportunistas son infecciones que se pueden atribuir a hongos que se encuentran normalmente como comensales humanos o en el medio ambiente. A excepción de *Cryptococcus neoformans* y *C. gattii,* estos microorganismos tienen una virulencia inherentemente baja o limitada y producen infección en personas que están debilitadas o inmunodeprimidas o que tienen dispositivos protésicos implantados o catéteres vasculares. Prácticamente todos los hongos pueden actuar como patógenos oportunistas y la lista de los que se han identificado aumenta cada año. Los patógenos micóticos oportunistas más frecuentes son las levaduras del género *Candida* y *C. neoformans,* mohos del género *Aspergillus* y *P. jirovecii*. Debido a su virulencia inherente, a menudo se considera que *C. neoformans* es un patógeno «sistémico». Aunque este hongo puede producir infección en personas con un sistema inmunitario normal, es evidente que se ve con más frecuencia como patógeno oportunista en la población inmunodeprimida.

Resumen

Con el creciente número de personas que tienen riesgo de padecer una micosis es obligatorio que los médicos «piensen en hongos» cuando se encuentren ante una sospecha de infección. La lista de patógenos micóticos documentados es extensa, y ya no se pueden ignorar o descartar los hongos como «contaminantes» o como microorganismos sin importancia clínica cuando se aíslan en las muestras clínicas. También es evidente que el pronóstico y la respuesta al tratamiento dependen del tipo de hongo que produce la infección y del estado inmunitario del huésped. Los médicos deben familiarizarse con los diversos hongos y sus características epidemiológicas y patogénicas, y con los abordajes óptimos para el diagnóstico y el tratamiento. Estos aspectos se tratarán con detalle en los capítulos siguientes, de acuerdo con el esquema de clasificación que se muestra en la tabla 57.4.

Bibliografía

Brandt ME, Warnock DW. Taxonomy and classification of fungi. In: Versalovic J, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Tenth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2011.

Brandt ME, Park BJ. Think fungus-prevention and control of fungal infections. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1688–1689.

Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. 2017;3:57: http://dx.doi.org/10.3390/jof3040057.

De Hoog GS, Chaturvedi V, Denning DW, et al. Name changes in medically important fungi and their implications for clinical practice. *J Clin Microbiol*. 2015;53:1056–1062.

Hawksworth DL, Crous PW, Dianese JC, et al. The Amsterdam declaration on fungal nomenclature. *IMA Fungus*. 2011;2:105–112.

Preguntas

1. ¿En qué se diferencian los hongos de las bacterias (tamaño, núcleo, citosol, membrana plasmática, pared celular, fisiología, tiempo de generación)?
2. ¿En qué se diferencia la membrana plasmática de los hongos de la de otras células eucariotas (p. ej., de mamíferos)?
3. ¿Cuál es la diferencia entre una levadura y un moho?
4. ¿Qué significan los términos *anamorfo* y *teleomorfo* y por qué son importantes?

58: Patogenia de las micosis

Aunque los conocimientos acerca de los fundamentos moleculares y genéticos de la patogenia de las enfermedades bacterianas y víricas son muy extensos, los datos relativos a la patogenia de las infecciones causadas por hongos son limitados. Un número relativamente pequeño de hongos es lo suficientemente virulento como para que se considere que son **patógenos primarios** (tabla 58.1). Los patógenos primarios son capaces de iniciar una infección en un huésped normal aparentemente inmunocompetente. Pueden también colonizar al huésped, encontrar un nicho ecológico adecuado con abundantes sustratos para evitar o alterar los mecanismos normales de defensa y posteriormente multiplicarse en él. Entre los patógenos fúngicos primarios conocidos se encuentran cuatro ascomicetos, los patógenos dimórficos endémicos *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (y *Coccidioides posadasii*), *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Cada uno de ellos posee posibles factores de virulencia que le permiten atravesar las defensas del huésped que habitualmente impiden la invasión por otros microorganismos (v. tabla 58.1). Cuando una persona inhala un gran número de conidios de cualquiera de estas cuatro especies, incluso en el caso de un individuo sano inmunocompetente, suele contraer la infección y se producen procesos de colonización, invasión tisular y diseminación sistémica del patógeno. Al igual que la mayoría de los patógenos microbianos primarios, estos hongos actúan también como **patógenos oportunistas,** ya que las variantes de mayor gravedad de cada micosis se observan más a menudo en individuos con deficiencias en sus defensas inmunitarias innatas y/o adquiridas.

Tabla 58.1

Características de los patógenos fúngicos primarios y oportunistas

	Hábitat/infección	Patogenia	Posibles factores de virulencia	Formas clínicas de micosis
PATÓGENOS PRIMARIOS				
Blastomyces dermatitidis Fase saprobia ▪ Micelio tabicado y conidios Fase parasitaria ▪ Levadura de gemación de base ancha de gran tamaño	Hábitat saprobio ▪ Suelo y residuos orgánicos ▪ Área endémica: sudeste de Estados Unidos y valle del río Ohio-Misisipi Mecanismo de infección ▪ Inhalación de los conidios	Los conidios inhalados se transforman en levaduras; la invasión localizada del huésped por estas provoca una reacción inflamatoria; la levadura escapa al reconocimiento por los macrófagos y se disemina por vía hematógena	▪ Proliferación a 37 °C ▪ Dimorfismo térmico ▪ Modulación de las interacciones entre levadura y sistema inmunitario del huésped ▪ Generación de respuesta TH2 ▪ Liberación de WI-1	▪ Blastomicosis pulmonar primaria ▪ Blastomicosis pulmonar crónica ▪ Blastomicosis diseminada ▪ Cutánea ▪ Hueso, aparato genitourinario y encéfalo
Coccidioides immitis (posadasii) Fase saprobia ▪ Hifas tabicadas y artroconidios Fase parasitaria ▪ Esférulas con endosporas	Hábitat saprobio ▪ Suelo del desierto: sudoeste de Estados Unidos, México, regiones de Centroamérica y Sudamérica Mecanismo de infección ▪ Inhalación de los artroconidios ▪ Inoculación percutánea (infrecuente)	Los artroconidios inhalados alcanzan los alvéolos; se convierten en esférulas que dan lugar a endosporas, las cuales son fagocitadas y sobreviven; las esférulas de gran tamaño (60-100 µm) escapan a la fagocitosis; el ambiente alcalino permite su supervivencia en el interior del fagolisosoma	▪ Proliferación a 37 °C ▪ Dimorfismo térmico ▪ Resistencia de los conidios a la destrucción fagocítica ▪ Estimulación de respuesta TH2 ineficaz ▪ Producción de ureasa ▪ Producción de proteinasas extracelulares ▪ Mimetismo molecular	▪ Infección pulmonar inicial ▪ Coccidioidomicosis pulmonar crónica ▪ Coccidioidomicosis diseminada ▪ Meningitis ▪ Hueso y articulaciones ▪ Genitourinaria ▪ Cutánea ▪ Oftálmica

Histoplasma capsulatum Fase saprobia ▪ Hifas tabicadas, microconidios y macroconidios tuberculados Fase parasitaria ▪ Levadura de gemación de pequeño tamaño y localización intracelular	Hábitat saprobio ▪ Suelo rico en guano de ave/murciélago ▪ Mitad oriental de Estados Unidos, casi toda Latinoamérica, regiones de Asia, Europa, Oriente Medio; la variante *duboisii* se detecta en África Mecanismo de infección ▪ Inhalación de los conidios	Los conidios inhalados se convierten en levaduras; las levaduras son ingeridas por los macrófagos; sobreviven y proliferan en el interior del fagosoma; algunas células en esta fase se mantienen latentes en el interior del macrófago, mientras que otras proliferan y destruyen a los macrófagos para liberar a su progenie	▪ Proliferación a 37 °C ▪ Dimorfismo térmico ▪ Supervivencia en macrófagos ▪ Modulación del pH del fagosoma ▪ Captación de hierro y calcio ▪ Alteración de la composición de la pared celular	▪ Pulmonar clínicamente asintomática y «diseminación críptica» ▪ Histoplasmosis pulmonar aguda ▪ Mediastinitis y pericarditis ▪ Histoplasmosis pulmonar crónica ▪ Mucocutánea ▪ Diseminada
Paracoccidioides brasiliensis Fase saprobia ▪ Hifas tabicadas, conidios Fase parasitaria ▪ Levadura con múltiples yemas	Hábitat saprobio ▪ Suelo y vegetación ▪ Centroamérica y Sudamérica Mecanismo de infección ▪ Inhalación de los conidios	Los conidios inhalados se transforman en grandes levaduras multipolares de gemación; son ingeridas, pero no destruidas por los macrófagos; pueden permanecer en estado de latencia durante incluso 40 años. Se diseminan a las mucosas oral y nasofaríngea	▪ Proliferación a 37 °C ▪ Dimorfismo térmico ▪ Supervivencia intracelular ▪ Influencia hormonal ▪ Alteración de la composición de la pared celular ▪ Respuesta TH2 ineficaz a gp43	▪ Manifestaciones clínicas variadas ▪ Afectación crónica de un solo órgano ▪ Afectación multifocal crónica (pulmones, boca, nariz) ▪ Enfermedad progresiva juvenil: ganglios linfáticos, piel y afectación visceral
PATÓGENOS OPORTUNISTAS				
Género *Candida* Las fases saprobia y parasitaria son idénticas; levadura de gemación, hifas, seudohifas	Hábitat saprobio ▪ Mucosa gastrointestinal, mucosa vaginal, piel, uñas Mecanismo de infección ▪ Translocación gastrointestinal ▪ Catéteres intravasculares	Proliferación mucosa con ulterior invasión; la barrera mucosa suele encontrarse alterada; diseminación hematógena; transferencia desde las manos del profesional sanitario al conector del catéter; colonización del catéter y diseminación hematógena	▪ Proliferación a 37 °C ▪ Transición yema-hifa ▪ Adhesión ▪ Hidrofobicidad de pared celular ▪ Mananos de pared celular ▪ Proteasas y fosfolipasas ▪ Variación fenotípica	▪ Colonización mucosa simple ▪ Candidiasis mucocutánea ▪ Candidiasis bucal/vaginal ▪ Diseminación hematógena ▪ Candidiasis hepatoesplénica ▪ Endoftalmitis
Cryptococcus neoformans Las fases saprobia y parasitaria son idénticas; levadura de gemación dotada de cápsula	Hábitat saprobio ▪ Suelo rico en guano de ave (paloma) ▪ Mecanismo de infección ▪ Inhalación de la levadura transportada por el aire ▪ Inoculación percutánea	Las levaduras inhaladas son ingeridas por los macrófagos; sobreviven en el ambiente intracelular; la cápsula inhibe la fagocitosis; la cápsula y la melanina protegen la levadura del daño oxidativo; diseminación hematógena y linfática al cerebro	▪ Proliferación a 37 °C ▪ Cápsula polisacárida ▪ Melanina ▪ Tipo de apareamiento alfa	▪ Neumonía criptocócica primaria ▪ Meningitis ▪ Diseminación hematógena ▪ Criptococosis genitourinaria (prostática) ▪ Criptococosis cutánea primaria
Género *Aspergillus* Fase saprobia ▪ Micelio tabicado, cabezas conidiales y conidios Fase parasitaria ▪ Micelio tabicado, conidios y cabezas conidiales observados generalmente en lesiones cavitarias	Hábitat saprobio ▪ Suelo, plantas, agua, pimienta, aire Mecanismo de infección ▪ Inhalación de los conidios ▪ Transferencia a heridas a través de cintas o vendajes contaminados	Los conidios inhalados se unen al fibrinógeno y la laminina en el alvéolo; los conidios germinan y las hifas secretan proteasas e invaden el epitelio; la invasión vascular produce trombosis e infarto tisular; diseminación hematógena	▪ Proliferación a 37 °C ▪ Unión a fibrinógeno y laminina ▪ Secreción de elastasa y proteasas ▪ Catalasa ▪ Gliotoxina (?) y otras micotoxinas	▪ Aspergilosis broncopulmonar alérgica ▪ Sinusitis ▪ Aspergiloma ▪ Aspergilosis invasiva ▪ Pulmón ▪ Encéfalo ▪ Piel ▪ Tubo digestivo ▪ Corazón

De Cole, G.T., 2003. Fungal pathogenesis. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.). *Clinical Mycology.* Churchill Livingstone, New York.

Normalmente, los individuos sanos inmunocompetentes muestran una notable resistencia innata a las micosis, a pesar de verse expuestos de manera constante a las formas infecciosas de varios hongos presentes en la flora comensal normal (endógenos) o su entorno natural (exógenos). Los patógenos fúngicos oportunistas, como el género *Candida, Cryptococcus neoformans* y el género *Aspergillus,* generalmente solo producen infección en los individuos con alteraciones en las barreras protectoras de la piel y las membranas mucosas o con deficiencias del sistema inmunitario que les permiten atravesarlas y colonizar y reproducirse en el huésped (v. tabla 58.1). No obstante, incluso en el caso de estos patógenos oportunistas, algunos factores asociados al microorganismo, no al huésped, influyen en la capacidad del hongo de causar enfermedad (v. tabla 58.1).

Además de su papel como patógenos oportunistas, los hongos filamentosos son capaces de producir toxinas que están implicadas en una amplia gama de enfermedades y síndromes clínicos, tanto en seres humanos como en animales. Estas micotoxinas son metabolitos micóticos secundarios causantes de enfermedades, conocidas en conjunto como **micotoxicosis**, tras la ingesta, inhalación o contacto directo con la toxina. Las micotoxicosis pueden manifestarse como una enfermedad aguda o crónica, desde una muerte rápida hasta la formación de un tumor. A este respecto, las micotoxicosis se parecen a las patologías causadas por otros «venenos», como los pesticidas o los residuos de metales pesados. Los síntomas iniciales y la gravedad de las micotoxicosis dependen del tipo de micotoxina, la cantidad y la duración de la exposición, la vía de exposición y la edad, el sexo y el estado de salud de la persona expuesta. Por otra parte, otras circunstancias, como la malnutrición, el alcoholismo, la coexistencia de otras enfermedades infecciosas, así como de otras toxinas, pueden actuar sinérgicamente para complicar el efecto y la gravedad de la intoxicación por la micotoxina.

Patógenos fúngicos primarios

Todos los patógenos fúngicos sistémicos primarios producen infecciones respiratorias, pero ninguno es un parásito obligado. Cada hongo posee una **fase saprobia** que se caracteriza por la formación de hifas tabicadas, que suelen encontrarse en el suelo o la materia vegetal en descomposición y producen las células infecciosas trasportadas por el aire. De igual modo, la **fase parasitaria** de cada hongo se adapta para crecer a 37 °C y reproducirse asexualmente en el nicho ambiental alternativo que supone la mucosa respiratoria del huésped (v. cap. 64, fig. 64.1). Esta capacidad de desarrollarse en formas morfológicas alternativas **(dimorfismo)** representa una de las características especiales **(factores de virulencia)** que permiten a estos hongos superar las condiciones ambientales hostiles imperantes en el huésped (v. tabla 58.1).

Blastomyces dermatitidis

Al igual que otros patógenos fúngicos dimórficos endémicos, *B. dermatitidis* provoca una infección respiratoria de resolución espontánea (v. cap. 64). Sin embargo, la blastomicosis se distingue de las restantes micosis sistémicas por la elevada incidencia de la enfermedad clínica en los individuos infectados durante un brote epidémico en comparación con la forma leve o asintomática. La gravedad clínica de la mayoría de los casos esporádicos de blastomicosis pone de relieve el potencial patógeno de *B. dermatitidis*.

Entre los factores relevantes para la supervivencia *in vivo* de este hongo y, en realidad, de cualquiera de los patógenos dimórficos endémicos, se encuentran la capacidad del patógeno inhalado de alcanzar los alvéolos, transformarse en una fase alternativa (levadura o esférula) que puede replicarse a 37 °C y colonizar la mucosa respiratoria. Tras la inhalación de conidios o fragmentos de hifas de *B. dermatitidis,* los elementos de la fase saprobia del hongo podrían entrar en contacto con la capa epitelial del alvéolo y adherirse a ella para después transformarse en la fase de levadura parasitaria mediante un proceso conocido como **dimorfismo térmico.** Esta conversión de los conidios (2 a 10 µm de diámetro) en una levadura de mayor tamaño (8 a 30 µm de diámetro) confiere una destacada ventaja de supervivencia al hongo. Los conidios son lo suficientemente pequeños para ser ingeridos y destruidos con facilidad por los neutrófilos, mientras que las células en fase de levadura son capaces de resistir el ataque fagocítico de los neutrófilos y las células mononucleares durante la etapa inicial de la respuesta inflamatoria. En lugar de adaptarse al microambiente intracelular de los fagolisosomas, como hace *H. capsulatum,* las formas de levadura de *B. dermatitidis* se deshacen de su antígeno inmunodominante de pared celular y posteriormente modifican la composición de esta con el fin de evitar su reconocimiento por los macrófagos. De este modo logran colonizar los tejidos y diseminarse en el torrente circulatorio.

Modulación de las interacciones entre las levaduras y el sistema inmunitario del huésped

La principal estructura molecular inmunorreactiva de *B. dermatitidis* presente en la superficie de las células en fase de levadura, pero no en los conidios, es una glucoproteína de pared celular de 120 kDa conocida como BAD1 (antiguamente WI-1). Esta glucoproteína parece desempeñar una función clave en la patogenia de la infección por *B. dermatitidis,* ya que promueve la adhesión de la célula en fase de levadura a los macrófagos y provoca una intensa respuesta de los sistemas inmunitarios humoral y celular. La BAD1 se expresa en todas las cepas virulentas de *B. dermatitidis* aisladas hasta ahora. Las cepas sin BAD1 no son patógenas en modelos murinos de infección, lo que recalca el papel sobresaliente que desempeña esta glucoproteína en la patogenicidad de *B. dermatitidis*.

Aparte de su papel en la adhesión, se ha demostrado que la BAD1 modula pronto la inmunidad del huésped en el transcurso de la infección, lo que facilita el establecimiento del hongo en el pulmón. También interfiere en la inmunidad del huésped al bloquear la producción de citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral (TNF) α, tanto por los macrófagos como por los neutrófilos, mediante mecanismos dependientes e independientes del factor transformador del crecimiento (TGF) β. La BAD1 expresada en la superficie de las células en fase de levadura de *B. dermatitidis* induce la producción de TGF-β desde los fagocitos, el cual suprime la producción de TNF-α. Por el contrario, la BAD1 soluble es liberada desde las células en fase de levadura en los alvéolos pulmonares *in vivo* y suprime la producción de TNF-α por un mecanismo independiente del TGF-β.

Al parecer, las cepas mutantes avirulentas de *B. dermatitidis* con niveles altos de expresión de BAD1 en su superficie celular son reconocidas por los macrófagos, fagocitadas y eliminadas rápidamente del huésped. Por el contrario, las cepas virulentas se despojan de un gran número de moléculas BAD1 durante su proliferación con el propósito de impedir su reconocimiento por parte de los macrófagos. Por tanto, la presentación de BAD1, ya sea asociada a la superficie celular o bien de forma libre en el entorno intercelular, constituye un aspecto clave de la patogenia de este hongo.

Por otra parte, se cree que la composición de carbohidratos de la célula en fase de levadura desempeña un destacado papel en la presentación y liberación de BAD1 y, por tanto, en la patogenia. Uno de los principales componentes de la pared de esta célula es 1,3-α-glucano. Se ha descrito la existencia de una relación inversa entre la cantidad de 1,3-α-glucano presente en la pared celular de *B. dermatitidis* y la cantidad de BAD1 detectable en la superficie celular. Las cepas virulentas de este hongo producen células en fase de levadura con paredes engrosadas que contienen abundantes moléculas de 1,3-α-glucano y, cuando han madurado, presentan un reducido número de moléculas detectables de BAD1. En cambio, las cepas avirulentas poseen paredes delgadas que carecen de 1,3-α-glucano y son ricas en BAD1. Se ha propuesto que la incorporación de 1,3-α-glucano a la pared celular enmascararía la glucoproteína de superficie BAD1 y participaría en la liberación de un antígeno modificado (componente de 85 kDa) al microentorno del lugar de la infección. Al enmascarar esta proteína la forma en fase de levadura logra evitar su reconocimiento por los macrófagos para diseminarse por vía hematógena.

La presentación del antígeno de superficie modula la diferenciación de linfocitos T cooperadores en la respuesta inmunitaria

Existen varios subtipos de linfocitos T CD4 cooperadores (TH) que secretan distintas citocinas como respuesta a un estímulo antigénico. Después de un encuentro inicial con un antígeno, los linfocitos TH pueden polarizarse y secretar principalmente interleucina (IL) 2 e interferón (IFN) γ (respuesta de tipo TH1) o bien IL-4, IL-5 e IL-10 (respuesta de tipo TH2). La IL-2 y el IFN-γ activan los macrófagos y los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos citolíticos naturales (NK), respectivamente, los cuales eliminan los microorganismos intracelulares; mientras que las citocinas de la respuesta TH2 promueven la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B, el cambio de isotipo a inmunoglobulina (Ig) E y la diferenciación y activación de los eosinófilos, que son respuestas que pueden conferir protección frente a algunos patógenos, y también se han implicado en reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

La respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T frente a *B. dermatitidis* resulta esencial para la protección inmunitaria frente a este patógeno. Los ratones vacunados con BAD1 muestran una enérgica respuesta TH2 frente a este antígeno. En un modelo murino de blastomicosis, los ratones infectados que desarrollaron las características de una respuesta TH2 murieron con una infección progresiva crónica, mientras que los animales infectados que presentaron una respuesta TH1 restringieron la diseminación del patógeno, lograron responder al tratamiento antifúngico y se recuperaron de la enfermedad. En consecuencia, el desarrollo de una potente respuesta TH2 puede carecer de utilidad en la resolución de la infección por *B. dermatitidis* e, incluso, retrasar su eliminación. Al liberar grandes cantidades de BAD1, las células en fase de levadura de *B. dermatitidis* pueden sortear ambos brazos de la respuesta inmunitaria mediante la evasión de la respuesta celular y la estimulación de una respuesta humoral dominante aunque ineficaz.

Coccidioides immitis

C. immitis y *C. posadasii* son dos patógenos primarios capaces de causar un amplio abanico de estados patológicos (v. cap. 64). Estos hongos son endémicos en las regiones desérticas del sudoeste de Estados Unidos y, aunque presentan morfologías diferentes en sus fases saprobia y parasitaria, se distinguen de otros hongos dimórficos endémicos por las peculiares características de la fase parasitaria (v. cap. 64, fig. 64.1). Entre los diversos posibles factores de virulencia que pueden intervenir en el potencial patógeno del microorganismo se encuentran la resistencia de los conidios infecciosos frente a la destrucción fagocítica, la capacidad de estimular una respuesta inmunitaria TH2 ineficaz (de modo semejante a *B. dermatitidis*), la producción de ureasa y proteinasas extracelulares y la capacidad de mimetismo molecular (v. tabla 58.1).

Resistencia de los conidios a la destrucción fagocítica

La fase saprobia de *C. immitis* (y *C. posadasii*) se compone de hifas filamentosas tabicadas que en su madurez se fragmentan en artroconidios cilíndricos separados entre sí por células de separación vacías (v. cap. 57, fig. 57.2B; cap. 64, figs. 64.1D y 64.7). Los artroconidios son muy hidrófobos y originan partículas transportadas por el aire con gran facilidad. Su tamaño (3 a 5 µm × 2 a 4 µm) es lo suficientemente pequeño como para pasar a una porción profunda de las vías respiratorias, con frecuencia hasta los alvéolos. La pared externa del conidio está formada principalmente por proteínas (50%), entre las que aparecen pequeños polipéptidos ricos en cisteína conocidos como **hidrofobinas** debido a sus claras propiedades hidropáticas. Los restantes componentes de la pared celular son lípidos (25%), carbohidratos (12%) y un pigmento no identificado. Se cree que esta capa externa hidrófoba posee propiedades antifagocíticas, dado que su eliminación se tradujo en un incremento de la fagocitosis de los artroconidios de *C. immitis* por neutrófilos polimorfonucleares (PMN) humanos en comparación con la fagocitosis de los artroconidios intactos. Sin embargo, es preciso destacar que los PMN fueron incapaces de destruir de forma eficaz los conidios intactos y los conidios carentes de capa externa tras su ingestión por parte de los PMN. Aparentemente, los artroconidios infecciosos de *C. immitis* están dotados de mecanismos de protección tanto activos como pasivos frente al ataque de las defensas inmunitarias del huésped en los pulmones.

Estimulación de una respuesta inmunitaria TH2 ineficaz por parte de *C. immitis*

Se sabe que los individuos afectados por una infección por *Coccidioides* producen anticuerpos frente a una glucoproteína (SOWgp) predominante de la pared externa de las células parasitarias (esférulas). Esta proteína estimula ambos brazos de la ruta inmunitaria de los linfocitos T, TH1 y TH2. Se ha establecido que la activación de la respuesta TH1 se asocia a la resolución espontánea de la infección coccidioidal en el ratón. Asimismo, se ha comprobado que los ratones vulnerables a la infección por *C. immitis* muestran una respuesta TH2 frente a la infección, mientras que las estirpes resistentes desarrollan fundamentalmente una respuesta TH1. Por tanto, de manera semejante a lo que sucede en el caso de *B. dermatitidis*, es posible que las respuestas TH2 frente a SOWgp no potencien la eliminación de *C. immitis* e, incluso, resulten perjudiciales para el control de la infección. Las formas de mayor gravedad de la coccidioidomicosis se acompañan de una disminución de la inmunidad celular y elevadas concentraciones séricas de anticuerpos fijadores de complemento específico para este patógeno, lo que concuerda con una respuesta de tipo TH2. Aunque los datos relativos al perfil citocínico de los sujetos aquejados de una infección coccidioidal son escasos, parece que la IL-

17, el TNF-α y el IFN-γ son importantes para controlar la infección. Por dicho motivo, parece razonable suponer que los antígenos inmunodominantes de *C. immitis* que originan una notable elevación de las concentraciones de IL-10 e IL-4 podrían orientar la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de tipo TH2. Este proceso de inmunomodulación puede incrementar la gravedad de la micosis. Los pacientes con deficiencias en su respuesta inmunitaria celular, ya sea por un tratamiento farmacológico o por una mutación génica, parecen correr más riesgo de coccidioidomicosis sintomática y/o grave.

Producción de ureasa

El nicho ecológico ocupado por la forma saprobia de *C. immitis* se encuentra en el suelo desértico alcalino. Se ha observado que las dos fases (saprobia y parasitaria) del microorganismo generan amoníaco e iones amonio durante su desarrollo *in vitro,* lo que conlleva la alcalinización del medio de cultivo. Las endosporas de *C. immitis* liberan una cantidad notablemente mayor de amoníaco e iones amonio que las esférulas cuando se desarrollan en condiciones ácidas (pH 5,0). Se ha demostrado que las endosporas recién liberadas están rodeadas de un halo alcalino producido por el amoníaco/iones amonio.

Las endosporas de *C. immitis* son fagocitadas fácilmente por los macrófagos alveolares y pueden sobrevivir en su interior. Se ha comprobado que la superficie celular de las esporas intracelulares viables se rodea de un halo alcalino, lo que indica que la producción de amoníaco e iones amonio podría incidir en la supervivencia del patógeno en el interior del fagosoma del macrófago activado.

La capacidad de *C. immitis* para generar un microambiente alcalino y responder a la acidificación mediante un aumento de la cantidad de amoníaco e iones amonio liberada por las células parasitarias podría intervenir en la patogenia del hongo. Aunque no se conoce detalladamente la producción de amoníaco ni el mecanismo mediante el cual la alcalinidad de la superficie celular afecta a la función fagocítica, se ha propuesto que la fuente principal de amoníaco producida por *C. immitis* se debe a la actividad de la ureasa. La ureasa es una metaloenzima que se localiza en la fracción citoplasmática de las células microbianas y cataliza la hidrólisis de urea para producir amoníaco y carbamato. El carbamato se hidroliza posteriormente y genera otra molécula de amoníaco. La cantidad máxima de ureasa detectada en *C. immitis* corresponde a la fase de esférula endosporuladora, lo que concuerda con el estado de desarrollo, en la cual se han determinado concentraciones más elevadas de amoníaco e iones amonio. En conjunto, esta información señala que la actividad ureasa contribuye al potencial patógeno de *C. immitis.*

Proteinasas extracelulares

Los patógenos fúngicos producen diversas proteinasas ácidas, neutras y alcalinas que presentan actividad a lo largo de un extenso abanico de pH y se caracterizan por su amplia especificidad de sustrato. Se ha propuesto que ciertas enzimas extracelulares secretadas por los hongos podrían desempeñar algunas funciones clave en la proliferación invasiva que conlleva, en última instancia, la muerte del huésped infectado. Las proteinasas secretadas pueden facilitar el acceso a la piel y las barreras mucosas, la neutralización parcial de las defensas activas del huésped, la transmigración de las capas endoteliales y la ulterior diseminación hematógena para establecer la infección en distintas localizaciones anatómicas.

Como patógeno fúngico primario, *C. immitis* es capaz de atravesar la barrera mucosa respiratoria, pasar al torrente circulatorio y/o al sistema linfático y diseminarse a otros órganos corporales. Tanto la forma saprobia (célula conidial) como la fase parasitaria del hongo expresan varias proteinasas durante la proliferación celular. La célula conidial produce una proteinasa extracelular de 36 kDa que degrada colágeno, elastina y hemoglobinas, así como IgG e IgA, todas ellas de origen humano. La degradación de inmunoglobulinas secretadas por parte de los patógenos fúngicos oportunistas se ha relacionado con su capacidad de colonización de la mucosa del huésped. Se cree que *C. immitis* secreta una proteinasa de 66 kDa que digiere proteínas estructurales del tejido pulmonar durante la evolución de la enfermedad. Todos los pacientes aquejados de coccidioidomicosis producen anticuerpos frente a esta enzima, que podría desempeñar una función importante en la colonización e invasión de los tejidos del huésped por las esférulas y las endosporas de esta especie.

Mimetismo molecular

Cuando las moléculas producidas por un microorganismo patógeno son semejantes desde el punto de vista estructural, antigénico y funcional a otras moléculas del huésped, esta característica recibe el nombre de **mimetismo molecular.** En algunos casos, la infección puede generar anticuerpos en el huésped que provocan una reacción cruzada con sus tejidos y producen una patología de tipo autoinmune. Se ha demostrado que los hongos fabrican moléculas de similares funciones (la estructura puede ser distinta) a las moléculas del huésped («mimetismo funcional»). Se ha comprobado que las moléculas fúngicas funcionan de forma similar a las integrinas, los receptores de complemento y las hormonas sexuales.

Se ha aislado una proteína de unión a estrógenos a partir de la fracción citosólica de *C. immitis*. Se ha determinado que las concentraciones fisiológicas de progesterona y 17-β-estradiol estimulan la tasa de proliferación y la liberación de endosporas de este hongo. Estos datos concuerdan con el desarrollo del embarazo, en especial a lo largo del tercer trimestre, como un destacado factor de riesgo de coccidioidomicosis diseminada.

Histoplasma capsulatum

Se sabe que casi todos los sujetos infectados por *H. capsulatum* se recuperan sin complicaciones ni necesidad de recibir ningún tratamiento antifúngico específico (v. cap. 64). No obstante, en la bibliografía médica se han descrito diversos casos de reactivación de la histoplasmosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes inmunodeficientes con una diseminación críptica previa del hongo. La combinación de la inhalación de conidios presentes en el medio ambiente y la incapacidad de eliminar el hongo a través de los mecanismos mucociliares posibilita la transformación de los conidios inhalados en células en fase de levadura que serán ingeridas por los fagocitos mononucleares. *H. capsulatum* se encuentra casi exclusivamente en el interior de las células del huésped, en las cuales puede replicarse activamente o bien permanecer en estado de latencia.

Histoplasma capsulatum reside en los macrófagos del huésped

La conversión de los conidios inhalados de *H. capsulatum* en células en fase de levadura es clave para la supervivencia del patógeno en el interior del huésped a lo largo de las horas siguientes al comienzo de la infección. En teoría, un único conidio podría bastar para establecer una infección, aunque generalmente se asume que la enfermedad diseminada en un individuo inmunocompetente sano requiere un inóculo de gran tamaño. Los fagocitos que se movilizan al lugar de la infección destruyen de forma eficaz los conidios ingeridos, pero su eficacia es menor en lo que se refiere a la fase de levadura.

El hecho de que los macrófagos sean las principales células en la que se aloja la fase de levadura de *H. capsulatum* parece configurar una destacada estrategia de supervivencia y diseminación del patógeno. Las levaduras de *H. capsulatum* se refugian de los obstáculos extracelulares, como las proteínas del surfactante pulmonar antimicrobianas mediante la interconexión con la familia de la β-integrina o receptores fagocíticos, para favorecer la entrada en los macrófagos. Aparte, las levaduras de *H. capsulatum* ocultan a los β-glucanos inmunoestimuladores para evitar la activación de receptores de señalización, como el receptor del β-glucano dectina 1. Las levaduras de *H. capsulatum* contrarrestan a las especies reactivas del oxígeno producidas por los macrófagos mediante la expresión de enzimas de defensa frente al estrés oxidativo, como la superóxido dismutasa extracelular y una catalasa extracelular. Se cree que diversos factores favorecen la capacidad de persistencia del hongo en el interior del fagolisosoma del macrófago y potencian notablemente el potencial patógeno del microorganismo: la modulación del pH, la captación de hierro y calcio, y la alteración de la pared celular de la fase de levadura.

Modulación del pH del fagolisosoma

Las células en fase de levadura de *H. capsulatum* son ingeridas rápidamente por los macrófagos alveolares. Tras su ingestión, el pH del fagolisosoma, que contiene una o más de estas células, se eleva (6,0 a 6,5) por encima del nivel óptimo para muchas de las enzimas lisosómicas. Esta modulación del pH no solamente afecta a la actividad enzimática, sino que también influye en el procesamiento de antígenos en el interior de la célula y contribuye a la supervivencia del patógeno *in vivo*. Se ha demostrado la relevancia del mantenimiento de este pH fagosómico más neutro para la infección de los macrófagos por *H. capsulatum*; sin embargo, aún se desconocen los mecanismos que caracterizan a este rasgo de la patogenia intracelular de *H. capsulatum*. Aunque podría parecer tentador implicar a la ureasa de *H. capsulatum* en este proceso, no se considera que constituya un factor significativo, dado que el pH tan solo se halla elevado en el fagosoma que contiene la célula en fase de levadura. Si estuviese implicada la actividad de la ureasa, las moléculas de amoníaco e iones amonio producidas por esta actividad se difundirían al exterior del fagosoma y elevarían el pH global de la célula del huésped.

Captación de hierro y calcio

El hierro es un destacado cofactor de diversas metaloenzimas y proteínas que contienen grupos hemo. Las levaduras de *H. capsulatum* poseen numerosas estrategias para adquirir el hierro en el interior de las células huésped. La capacidad de modulación del pH del fagolisosoma entre 6,0 y 6,5 por parte del hongo reviste una importancia clave en la captación del hierro por las células en fase de levadura. Un pH por encima de 6,5 hace que el hierro quede inaccesible a *H. capsulatum*. Un método importante mediante el cual *H. capsulatum* adquiere una cantidad limitada de hierro intracelularmente es la producción de sideróforos que quelan ion férrico para formar complejos solubles de hierro. Las células en fase de levadura de *H. capsulatum* deben utilizar el hierro ferroso y expresan de este modo varios sistemas de reducción del hierro y para su transporte. Los mutantes de *H. capsulatum* incapaces de elaborar sideróforos muestran una proliferación disminuida en macrófagos cultivados y una menor capacidad para establecer una infección pulmonar. Las discrepancias en la producción de sideróforos entre las diferentes cepas de *H. capsulatum* sugieren que puede haber estrategias alternativas para la adquisición del hierro aparte de la producción de sideróforos.

De forma similar al hierro, las células en fase de levadura contenidas por el fagolisosoma han de poseer un mecanismo eficaz de unión y transporte del Ca^{2+}. Las células en esta fase, aunque no las formas miceliales, liberan un gran número de moléculas de unión al calcio (CBP1) al ambiente circundante. Se ha señalado que CPB1 podría representar una molécula relevante en la adquisición de calcio durante la fase parasitaria intracelular. La limitación de la expresión de CPB1 a la forma en fase de levadura puede conferir a *H. capsulatum* otro importante mecanismo adaptativo para su supervivencia en el interior del fagolisosoma del macrófago.

Alteración de la composición de la pared celular de la célula en fase de levadura

De manera semejante a *B. dermatitidis,* la pared celular de la mayoría de las cepas de *H. capsulatum* contiene 1,3-α-glucano. Las levaduras naturales con 1,3-α-glucano son capaces de infectar y sobrevivir en el interior de los macrófagos, pueden proliferar en el interior del fagolisosoma y, finalmente, destruir el fagocito con el fin de liberar nuevas levaduras que infectarán a otros macrófagos. A diferencia de las cepas parentales naturales, se ha demostrado que los mutantes espontáneos de *H. capsulatum* que han perdido el componente de 1,3-α-glucano muestran una virulencia significativamente atenuada y pueden infectar y persistir en el interior de los macrófagos sin dañar a la célula huésped. Desde un punto de vista funcional, el α-glucano promueve la virulencia de *Histoplasma* al impedir que las células inmunitarias del huésped reconozcan a la levadura. El polisacárido de α-glucano forma la superficie más externa de la pared de la célula de la levadura, ocultando eficazmente a los β-glucanos de la pared celular que, en condiciones normales, serían detectados por receptores de dectina 1 en los macrófagos del huésped. La dectina 1 es el receptor principal para la detección de β-glucanos fúngicos, e induce una respuesta inflamatoria que puede consistir en un aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno y de la liberación de citocinas proinflamatorias. Cabe destacar que ciertas cepas norteamericanas de *H. capsulatum* carecen en condiciones normales del α-glucano, con un reconocimiento variable de la dectina 1, aunque siguen siendo virulentas. Se desconoce el mecanismo molecular a través del cual estas cepas eluden la necesidad del α-glucano. Por tanto, parece que algunos microambientes definidos del interior de las células del huésped pueden influir en la selección de variantes capaces de sobrevivir a largo plazo en ellas, así como de otras caracterizadas por un proceso proliferativo más rápido.

Paracoccidioides brasiliensis

La infección causada por *P. brasiliensis* se contrae por inhalación de sus conidios al interior de los pulmones, después de lo cual el hongo puede diseminarse por vía hematógena o linfática a prácticamente cualquier área del organismo (v. cap. 64). Una característica exclusiva de la paracoccidioidomicosis, en comparación con las restantes micosis endémicas, es que las infecciones pulmonares primarias que posteriormente se diseminan suelen cursar con lesiones mucosas de la boca, la nariz y, en algunos casos, el tubo digestivo.

La pared de la variante en fase de levadura de *P. brasiliensis* posee abundantes glucanos solubles en álcali, como 1,3-α- glucano. Al igual que en el caso de algunos patógenos fúngicos dimórficos endémicos, se cree que la presencia de 1,3-α-glucano en la capa

más externa de la pared celular es indispensable para la supervivencia del hongo *in vivo*. Los macrófagos parecen ser un elemento clave de la respuesta innata a la infección por *P. brasiliensis*. Son capaces de contener la infección por este patógeno, pero generalmente no destruyen las células en fase de levadura. A pesar de la rápida resolución clínica de la infección, las lesiones residuales contienen levaduras viables que pueden reactivarse hasta 40 años después para ocasionar la recidiva y diversas secuelas graves. Entre las características de *P. brasiliensis* con relevancia en la patogenia de la infección se encuentran la respuesta a factores hormonales, la expresión de 1,3-α-glucano y las respuestas inmunitarias a un antígeno inmunodominante, gp43.

Influencia de las hormonas en la infección

A pesar de que los resultados de la prueba de reactividad cutánea de la paracoccidioidina son comparables en los hombres y las mujeres que viven en áreas endémicas de paracoccidioidomicosis, el cociente hombre/mujer de enfermedad sintomática es aproximadamente de 11:1. La infección subclínica parece afectar a ambos sexos con una incidencia semejante; no obstante, la progresión a una enfermedad diseminada con manifestaciones clínicas es notablemente más frecuente en el hombre. Esta observación parece sugerir que los factores hormonales podrían desempeñar una función destacada en la patogenia de esta entidad.

A diferencia de *C. immitis,* en el cual el estrógeno estimula la proliferación y la endosporulación del hongo, esta hormona inhibe la transición de los conidios a la forma de levadura de *P. brasiliensis*. Esto se traduce en una rápida eliminación de la infección en la mujer, mientras que la enfermedad puede progresar en el hombre. Otra posible explicación sería que las hormonas sexuales masculinas ejercen un efecto inmunoinhibidor que facilita el establecimiento de la infección. Esta cuestión está siendo objeto de una intensa investigación. Independientemente de lo anterior, los primeros pasos de la interacción entre el huésped y el hongo tras la infección natural parecen estar modulados por factores hormonales, por lo que son significativamente distintos en el hombre y en la mujer. Estas diferencias podrían explicar la acusada sensibilidad del hombre a la paracoccidioidomicosis.

Función de los glucanos de pared celular en la patogenia de *Paracoccidioides brasiliensis*

La pared celular de *P. brasiliensis* contiene cuatro polisacáridos principales: galactomanano, quitina, 1,3-α-glucano y 1,3-β-glucano. El componente 1,3-α-glucano tan solo se expresa en la célula en fase de levadura del microorganismo y su producción se relaciona con la virulencia. Las cepas mutantes de *P. brasiliensis* que carecen de este glucano son avirulentas y presentan una sensibilidad notablemente mayor a la digestión por los neutrófilos.

La fracción de 1,3-β-glucano de la pared celular actúa como un destacado inmunomodulador y provoca una intensa respuesta inflamatoria cuando se expone en la pared celular fúngica. Los β-glucanos quedan expuestos cuando se reducen las concentraciones de 1,3-α-glucano, lo que ha llevado a proponer que el cociente 1,3-α-glucano/1,3-β-glucano en la pared celular de *P. brasiliensis* podría tener una trascendencia mayor en la patogenia que cada uno de sus componentes polisacáridos. Es importante recordar que la relación existente entre el cociente 1,3-α-glucano/1,3-β-glucano de la pared de este microorganismo y el tipo de respuesta inmunitaria es semejante a la observada en la histoplasmosis y la blastomicosis. En cada caso, un elevado contenido en 1,3-α-glucano en la fase de levadura se relaciona con una mayor virulencia, mientras que la ausencia o la disminución de las concentraciones de este componente están asociadas a una reducción de la virulencia. La modificación de la composición de la pared celular de las formas en fase de levadura de estos tres patógenos dimórficos también se relaciona con su capacidad de pasar al interior de células y tejidos y permanecer como elementos viables durante muchos años después de la infección inicial.

Respuestas a un antígeno inmunodominante, gp43

La fase de levadura de *P. brasiliensis* secreta una glucoproteína inmunodominante de 43 kDa (gp43) que representa tanto un antígeno serodiagnóstico relevante como un posible factor de virulencia. El antígeno gp43 es un receptor para la laminina 1 y puede ser responsable de la adhesión de la célula a la membrana basal de la célula del huésped. Este antígeno se une también a los macrófagos y provoca tanto una intensa respuesta humoral como una respuesta de hipersensibilidad retardada en el ser humano.

La defensa inmunológica frente a la infección por *P. brasiliensis* depende más de la inmunidad celular que de la humoral. La alteración de la respuesta de hipersensibilidad retardada se ha relacionado con un proceso de mayor gravedad. Los ratones vacunados con gp43 muestran una respuesta inmunitaria de los tipos TH1 y TH2, mientras que gp43 y un segundo antígeno, gp70, desempeñan un destacado papel en la respuesta humoral en el ser humano. Es posible que la reactividad inmunológica del paciente frente a gp43 y gp70 esté dominada por una respuesta de tipo TH2 con una respuesta inadecuada de linfocitos T. Si la inmunidad celular del sujeto frente a *P. brasiliensis* se encontrase afectada por esta menor capacidad de respuesta, este mecanismo podría subyacer a la inmunopatogenia de la paracoccidioidomicosis, como sucede en la histoplasmosis y la coccidioidomicosis.

Patógenos oportunistas

El estado del huésped reviste una importancia fundamental en la determinación del potencial patógeno de los patógenos fúngicos oportunistas, como el género *Candida, C. neoformans* y el género *Aspergillus*. En la mayoría de los casos, estos microorganismos pueden desarrollarse como colonizadores benignos o bien en forma de saprobios ambientales que únicamente causan una infección grave ante una deficiencia en las defensas del huésped. Sin embargo, ciertos factores asociados a estos microorganismos pueden considerarse «factores de virulencia», ya que participan en el proceso patológico y, en algunos casos, pueden explicar las diferencias en cuanto al potencial patógeno de los distintos microorganismos.

Género *Candida*

Las especies pertenecientes al género *Candida* representan los patógenos fúngicos oportunistas más frecuentes (v. cap. 65). Actualmente se sabe que estos microorganismos colonizan la mucosa digestiva y pasan al torrente circulatorio mediante un proceso de translocación gastrointestinal o a través de catéteres vasculares contaminados, interaccionan con las defensas del huésped y abandonan el compartimento intravascular para invadir tejidos profundos de distintos órganos diana, como el hígado, el bazo, el riñón, el corazón y el cerebro. Entre las características del microorganismo que podrían contribuir a su potencial patógeno se encuentran la capacidad de adhesión a tejidos, el dimorfismo levadura-micelio, la hidrofobicidad de su superficie celular, la secreción de proteinasas y el cambio de fenotipo (v. tabla 58.1).

Se cree que la capacidad de adhesión a distintos tejidos y superficies inanimadas es importante en las fases iniciales de la infección por *Candida*. La capacidad de adhesión de las distintas especies de este género presenta una relación directa con su nivel de virulencia según diversos modelos experimentales. La adhesión se lleva a cabo por medio de la combinación de mecanismos específicos (interacción de un ligando con su receptor) e inespecíficos (fuerzas electrostáticas de Van der Waals).

Durante mucho tiempo se ha considerado que la capacidad de transformación de la fase de levadura a una forma micelial influye en el potencial patógeno. La mayoría de las especies de *Candida* pueden someterse a esta transformación, que se encuentra regulada por el pH y la temperatura. La transformación dota a *Candida* de un mecanismo de respuesta a las alteraciones ambientales. Las hifas de *Candida albicans* muestran **tigmotropismo** (sentido del tacto); esta propiedad les permite crecer a lo largo de surcos y a través de poros, y podría facilitar la infiltración de las superficies epiteliales.

La composición de la superficie celular del género *Candida* puede afectar tanto a la hidrofobicidad de la célula como a la respuesta inmunitaria a esta. El tipo y el grado de glucosilación de las manoproteínas de superficie pueden incidir en la hidrofobicidad de la célula y, por ende, en la adhesión a las células epiteliales. Los tubos germinales de *C. albicans* son hidrófobos, mientras que las yemas o blastoconidios son hidrófilos. Las distintas glucoproteínas de esta especie inhiben también la respuesta inmunitaria al microorganismo mediante ciertos mecanismos que aún no se conocen adecuadamente.

Como se ha descrito en la sección centrada en los patógenos primarios, la capacidad de secreción de diversas enzimas también puede influir en el potencial patógeno de este género. Algunas especies de *Candida* secretan aspartilproteinasas que hidrolizan proteínas pertenecientes a las defensas del huésped frente a la infección, permitiendo que atraviesen las barreras del tejido conjuntivo. De la misma manera, casi todas las especies de *Candida* que causan enfermedad en el ser humano generan fosfolipasas, unas enzimas que provocan daños en las células del huésped y desempeñan un papel significativo en el proceso de invasión tisular.

La capacidad del género *Candida* de pasar rápidamente de un morfotipo a otro se denomina **variación fenotípica.** En un principio se aplicó a la modificación de la morfología macroscópica de las colonias, pero en la actualidad se sabe que los distintos cambios fenotípicos observados en los medios de cultivo sólido representan diferencias en la formación de yemas e hifas, la expresión de glucoproteínas de pared celular, la secreción de enzimas proteolíticas, la sensibilidad al daño oxidativo causado por los neutrófilos y la sensibilidad y resistencia al hongo. La variación fenotípica contribuye a la virulencia de este género al permitir que el microorganismo se adapte con rapidez a los cambios producidos en su entorno, lo que facilita su capacidad de supervivencia, la invasión de tejidos y la elusión de las defensas del huésped.

Cryptococcus neoformans

C. neoformans es una levadura encapsulada que produce infecciones en el ser humano en todo el mundo. Aunque este microorganismo infecta a huéspedes aparentemente normales, provoca enfermedad con una frecuencia y una gravedad notablemente mayores en los individuos inmunodeprimidos. La comprensión de las defensas del huésped y los posibles factores de virulencia resultan de utilidad para el estudio de la patogenia de la criptococosis.

Se distinguen tres líneas principales de defensa frente a la infección por *C. neoformans:* los macrófagos alveolares, las células fagocíticas inflamatorias y los linfocitos T y B. El desarrollo de la criptococosis depende en gran medida de la competencia de la inmunidad celular del huésped y del número y la virulencia de las levaduras inhaladas.

Los macrófagos alveolares configuran la primera línea de defensa. Estas células son capaces de ingerir células en fase de levadura, aunque poseen una capacidad limitada para destruirlas. Los macrófagos que contienen levaduras ingeridas producen diversas citocinas con el fin de reclutar neutrófilos, monocitos, linfocitos NK y células del torrente circulatorio hacia el pulmón. Actúan, igualmente, como células presentadoras de antígenos e inducen la diferenciación y la proliferación de los linfocitos T y B específicos para *C. neoformans*. Las células así reclutadas destruyen de manera eficaz las células del patógeno mediante mecanismos intracelulares y extracelulares (tanto oxidativos como no oxidativos).

La respuesta humoral frente a este microorganismo no confiere protección pero sirve para opsonizar las células en fase de levadura, potenciando la citotoxicidad celular. Por su parte, el sistema del complemento potencia la eficacia de la respuesta humoral y aporta opsoninas y factores quimiotáxicos para la fagocitosis y el reclutamiento de células inflamatorias.

La respuesta eficaz del huésped frente a este patógeno se desarrolla a través de una compleja interacción de factores inmunitarios celulares y humorales. La alteración de dichos factores comporta la diseminación de la infección, por lo general por migración de los macrófagos que contienen células viables desde el pulmón a las vías linfáticas y el torrente circulatorio hasta alcanzar el cerebro.

Como factores básicos inherentes a *C. neoformans* que permiten la elusión de las defensas celulares por la forma en fase de levadura y el establecimiento de la infección cabe citar las capacidades de proliferación a 37 °C, la producción de una gruesa cápsula polisacárida, la síntesis de melanina y la transformación en un fenotipo de cruzamiento MAT-alfa (v. tabla 58.1).

La cápsula de *C. neoformans* protege la célula frente a la fagocitosis y las citocinas inducidas por el proceso fagocítico, al tiempo que inhibe la inmunidad celular y humoral. La cápsula puede impedir físicamente el efecto opsonizante del complemento y los anticuerpos anticriptocócicos, y la carga negativa que confiere produce una repulsión electrostática entre las células en fase de levadura y las células efectoras del huésped. Además, el material capsular interfiere en la presentación de antígenos y limita la producción de óxido nítrico (tóxico para las células criptocócicas) por parte de las células del huésped.

El hongo produce melanina por medio de una enzima fenoloxidasa unida a su membrana y la deposita en el interior de la pared celular. Se cree que esta molécula refuerza la integridad de la pared celular e incrementa la carga global negativa de la célula, de modo que la protege en mayor medida de la fagocitosis. Se estima que la mielinización es responsable del neurotropismo de *C. neoformans* y podría conferir protección a la célula frente al estrés oxidativo, las temperaturas extremas, la reducción del hierro y la acción de péptidos microbicidas.

El fenotipo MAT-alfa se asocia a la presencia del gen ***STE12alpha,*** que modula la expresión de otros genes de funciones relevantes para la producción de la cápsula y las moléculas de melanina.

Género *Aspergillus*

La aspergilosis representa la infección micelial invasiva más frecuente en el mundo. *Aspergillus* son saprobios ubicuos en la naturaleza y pueden subsistir en el suelo, las plantas en maceta, la pimienta, la vegetación en descomposición y las obras. Las especies pertenecientes al género *Aspergillus* producen enfermedad en el ser humano por colonización de las vías respiratorias y la posterior aparición de reacciones alérgicas, colonización de cavidades preexistentes (aspergiloma) o invasión tisular.

La vía primaria de infección en la aspergilosis es la inhalación de conidios transportados por el aire (2,5 a 3 µm), los cuales se asientan en los pulmones, la nasofaringe o los senos. En los pulmones, los macrófagos alveolares y los neutrófilos desempeñan una destacada función en las defensas del huésped frente a estos patógenos. Los macrófagos ingieren y destruyen los conidios, mientras que los neutrófilos se adhieren a las hifas formadas al germinar los conidios y las destruyen. Las formas miceliales supervivientes pueden invadir el tejido y la vasculatura de los pulmones, lo que produce trombosis y necrosis hística local, así como diseminación hematógena a otros órganos diana (cerebro).

Aspergillus secretan diversos productos metabólicos, como gliotoxinas, y ciertas enzimas, como la elastasa, la fosfolipasa, varias proteasas y la catalasa, que influyen en la virulencia del patógeno. La gliotoxina inhibe la fagocitosis por el macrófago y la activación y proliferación de los linfocitos T, aunque no se ha determinado si se produce en cantidades significativas desde el punto de vista clínico en la enfermedad humana.

Los conidios de *Aspergillus fumigatus* se unen al fibrinógeno humano y a la laminina de la membrana basal alveolar. Se supone que este proceso podría constituir un importante primer paso que permitiría el establecimiento del patógeno en los tejidos del huésped. Por tanto, la unión al fibrinógeno y la laminina podría facilitar la adhesión de los conidios, mientras que la secreción de elastasa y proteasas ácidas favorecería la invasión de las células del huésped por las hifas.

La aspergilosis invasiva presenta una estrecha relación con la neutropenia y la alteración de la función de los neutrófilos. Los conidios de *Aspergillus* resisten la destrucción por los neutrófilos, aunque los conidios en proceso de germinación y las hifas son eliminados con facilidad. En la enfermedad granulomatosa crónica, los neutrófilos son incapaces de generar el estallido respiratorio necesario para destruir los microorganismos productores de catalasas. *Aspergillus* generan catalasa, una enzima que degrada el peróxido de hidrógeno. La estrecha asociación existente entre la aspergilosis y la enfermedad granulomatosa crónica subraya la importancia de la función neutrófila en las defensas del huésped frente a la aspergilosis y aporta indicios indirectos acerca de la actuación de la catalasa como factor de virulencia. En general, se asume que el mayor riesgo de aspergilosis en los individuos que reciben dosis elevadas de corticoides se debe a la alteración de la función de los macrófagos y, quizás, los linfocitos T. Por otra parte, se ha comprobado que los corticoides potencian la proliferación *in vitro* de *Aspergillus*. Se ignora si este género dispone de proteínas específicas de unión a corticoides semejantes a las observadas en otras especies de hongos.

Micotoxinas

Hay más de 100 hongos toxigénicos y actualmente se reconocen como micotoxinas más de 300 compuestos. No obstante, se desconoce el número de personas afectadas por micotoxicosis. La mayoría de estas afecciones se dan por la ingesta de alimentos contaminados. La aparición de micotoxinas en los alimentos se debe en la mayoría de los casos a la contaminación del material previa a la recolección por hongos toxigénicos que son patógenos vegetales. Además, los cereales almacenados pueden verse dañados por insectos o humedad, y sirven de puerta de entrada a los hongos toxigénicos presentes en el lugar del almacenamiento. Las micotoxicosis son más frecuentes en países con pocos recursos, donde los métodos de manipulación y almacenamiento de los alimentos son inadecuados, la malnutrición es prevalente y hay pocas regulaciones diseñadas para proteger a la población expuesta.

Algunas micotoxinas son dermonecróticas y el contacto cutáneo o mucoso con sustratos infectados por mohos puede causar enfermedad. Del mismo modo, la inhalación de toxinas transmitidas por esporas representa una forma de exposición importante. Aparte de las medidas de soporte, no existen prácticamente tratamientos para la exposición a la micotoxina. Afortunadamente, las micotoxicosis no se transmiten de una persona a otra.

Entre los patógenos vegetales fúngicos, la elaboración de micotoxinas desempeña un papel en la génesis o el agravamiento de la enfermedad vegetal. Aunque las micotoxinas pueden ser venenosas para los seres humanos y algunas poseen propiedades inmunosupresoras potentes, hay pocas pruebas de que potencien la capacidad del hongo para crecer y causar enfermedad en huéspedes vertebrados. Aquellos hongos, como *A. fumigatus*, que son a la vez patógenos oportunistas importantes y con capacidad para producir gliotoxinas (inhibidoras de la activación y la proliferación de los linfocitos T), generalmente no producen la toxina en cantidades significativas durante el transcurso de la enfermedad humana como para influir sobre el proceso patológico. Aunque los hongos oportunistas pueden ser capaces de crecer a la temperatura corporal humana (37 °C) para causar la enfermedad, la temperatura óptima para la biosíntesis de la mayoría de las micotoxinas es mucho menor (de 20-30 °C). Por estos y otros motivos, se desconoce en gran medida la importancia de la exposición a la micotoxina durante el transcurso de una infección con un hongo toxigénico. En la tabla 58.2 se muestra un listado de micotoxicosis para las que hay evidencias considerables sobre la implicación de una micotoxina concreta. Es preciso señalar que, aunque es una lista representativa, no es completa en absoluto.

completa en absoluto.

Tabla 58.2

Enfermedades asociadas a micotoxinas que teóricamente afectan a seres humanos, a partir de datos analíticos y epidemiológicos

Enfermedad	Toxina	Sustrato	Hongo	Manifestaciones clínicas
Akakabi-byo (enfermedad del moho rojo)	Metabolitos de *Fusarium*	Trigo, cebada, avena, arroz	Género *Fusarium*	Cefaleas, vómitos, diarrea
ATA	Tricotecenos (toxina T-2, DAS)	Semillas de cereales (pan tóxico)	Género *Fusarium*	Vómitos, diarrea, angina, inflamación cutánea
BEN	Ocratoxina	Semillas de cereales	Género *Aspergillus* Género *Penicillium*	Nefritis crónica
Beriberi cardíaco	Citreoviridina	Arroz	Género *Penicillium*	Palpitaciones, vómitos, manía, insuficiencia respiratoria
Ergotismo (gangrenoso y convulsivo)	Alcaloides de la ergotamina	Centeno, semillas de cereales	*Claviceps purpurea* *Claviceps fusiformis*	Gangrenoso: vasoconstricción, edema, prurito, necrosis de extremidades Convulsivo: entumecimiento, hormigueo, prurito, calambres, convulsiones, alucinaciones
Cáncer esofágico	Fumonisinas	Maíz	*Fusarium moniliforme*	Disfagia, dolor, hemorragia
Hepatitis y cáncer hepático	Aflatoxinas	Semillas de cereales, cacahuetes	*Aspergillus flavus* *A. parasiticus*	Hepatitis aguda y crónica, insuficiencia hepática
Intoxicación de Kodua	Ácido coclopiazónico	Mijo	Género *Penicillium* Género *Aspergillus*	Somnolencia, temblores, vértigo
Intoxicación por la caña de azúcar mohosa	3-ácido nitropropiónico	Caña de azúcar	Género *Arthrinium*	Distonía, convulsiones, espasmos carpopedales, coma
Enfermedad de Onyalai	Metabolitos de *Fusarium*	Mijo	Género *Fusarium*	Trombocitopenia, púrpura
Estaquibotriotoxicosis	Tricotecenos (toxina T-2, DAS)	Heno, semillas de cereales, pienso (contacto cutáneo, inhalación del polvo del heno)	*Stachybotrys, Fusarium, Myrothecium, Trichoderma,* género *Cephalosporium*	Temblores, pérdida de visión, dermonecrosis, hemorragia digestiva (caballos y ganado vacuno), inflamación nasal, dermatitis, cefaleas, fatiga, síntomas respiratorios (seres humanos), hemorragia pulmonar idiopática del lactante (?)
Enfermedad del arroz amarillo	Citrinina	Trigo, avena, cebada, arroz	Género *Penicillium* Género *Aspergillus*	Nefropatía

ATA, aleucia tóxica alimentaria; *BEN,* nefropatía endémica de los Balcanes; *DAS,* diacetoxiscirpenol.

Datos de Kuhn, D.M., Ghannoum, M.A., 2003. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum:* infectious disease perspective. *Clin Microbiol Rev* 16, 144-172; Smith, M., McGinnis, M.R., 2009. *Mycotoxins and their effect on humans.* En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.). *Clinical Mycology,* second ed. Churchill Livingstone, New York; Bennett, J.W., Klich, M., 2003. Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev* 16, 497-516.

Bibliografía

Ampel NM, Hoover SE. Pathogenesis of coccidioidomycosis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2015;9:253–258.

Cole GT. Fungal pathogenesis. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. New York: Churchill Livingstone; 2003.

Cramer Jr RA, Perfect JR. Recent advances in understanding shuman opportunistic fungal pathogenesis mechanisms. In: Annaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Second ed. Churchill Livingstone: New York; 2009.

Dignani MC, et al. Candida. In: Annaisie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 2009.

Edwards JA, Rappleye CA. *Histoplasma* mechanisms of pathogenesis – one portfolio doesn't fit all. *FEMS. Microbiol Lett*. 2011;324:1–9.

Finkel-Jiminez B, Wuthrich M, Klein BS. BAD1, an essential virulence factor of *Blastomyces dermatitidis,* suppresses host TNF-α production through TGF-β-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol*. 2002;168:5746–5755.

Gonzalez A, Hernandez O. New insights into a complex fungal pathogen: the case of *Paracoccidioides* spp. *Yeast*. 2016;33:113–128.

Heitman SGF, et al. *Molecular Principles of Fungal Pathogenesis*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2006.

Nemecek JC, et al. Global control of dimorphism and virulence in fungi. *Science*. 2006;312:583–588.

Throckmorton K, et al. Mycotoxins. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Preguntas

1. ¿Qué diferencia a un patógeno primario de un patógeno oportunista?
2. ¿Qué características comunes se observan en la patogenia de los patógenos fúngicos más importantes?
3. ¿Cuál es la línea de defensa más importante contra los hongos dimórficos endémicos?
4. ¿Qué posible factor de virulencia comparten los patógenos fúngicos primarios y oportunistas descritos en este capítulo?

59: Papel de los hongos en la enfermedad

En este capítulo se presenta un resumen de los hongos (levaduras y mohos) que se asocian con más frecuencia a enfermedades humanas. Las micosis en los seres humanos se producen como procesos patogénicos en uno o más sistemas orgánicos. Los sistemas afectados pueden ser tan superficiales como las capas externas de la piel, o tan profundos como el corazón, el sistema nervioso central o las vísceras abdominales. Aunque un único hongo se puede asociar a una infección que afecta a un único sistema orgánico (p. ej., *Cryptococcus neoformans* y el sistema nervioso central), en la mayoría de las ocasiones diversos microorganismos diferentes pueden producir un síndrome nosológico similar. Como el tratamiento de una infección determinada puede diferir según el patógeno etiológico, para guiar el abordaje diagnóstico y terapéutico posterior es útil elaborar un diagnóstico diferencial que incluya los patógenos fúngicos más probables.

Como la aparición de una micosis depende de factores que a menudo superan la capacidad de virulencia del microorganismo infectante, se deben tener en consideración numerosos factores (como el estado inmunitario del huésped, la oportunidad de interacción entre el huésped y el hongo [p. ej., ¿es el hongo **endógeno** al paciente o **exógeno**?] y la posible dosis infecciosa [p. ej., en el caso de un hongo dimórfico endémico]) para determinar la posibilidad de una micosis, el significado de los datos microbiológicos (p. ej., los resultados de un cultivo) y la necesidad de tratar y con qué fármaco. Las micosis muchas veces se producen en pacientes muy graves, y no es posible resumir aquí las interacciones increíblemente complejas que en último término dan lugar al establecimiento de la infección y la enfermedad en cada uno de los sistemas orgánicos. Por el contrario, este capítulo ofrece un listado muy general de los diversos hongos que se asocian habitualmente a infecciones en localizaciones corporales concretas y/o manifestaciones clínicas específicas (tabla 59.1). Se pretende que esta información se utilice conjuntamente con la del capítulo 60, tabla 60.1, como ayuda para establecer un diagnóstico diferencial y para seleccionar las muestras clínicas que más probabilidades tienen de ayudar a hacer un diagnóstico etiológico. Otros factores que pueden ser importantes para determinar la frecuencia relativa con la que hongos específicos producen enfermedades (p. ej., edad, comorbilidades, inmunidad del huésped, exposiciones epidemiológicas y factores de riesgo) se abordan en los capítulos específicos de este libro o en las obras dedicadas por completo a las enfermedades infecciosas que se citan en este y en otros capítulos.

Tabla 59.1

Resumen de los hongos asociados a enfermedades humanas

Sistema afectado	Patógenos
INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES	
Orofaríngeas	Género *Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Talaromyces (Penicillium) marneffei, Geotrichum candidum*
Sinusitis	Género *Aspergillus*, Mucormycetes, género *Fusarium*, mohos dematiáceos (p. ej., *Alternaria, Bipolaris*, género *Exophiala*)
Laríngeas	*Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis*
Esofágicas	Género *Candida*
INFECCIONES ÓTICAS	
Otitis externa	*Aspergillus niger*, género *Candida*
INFECCIONES OCULARES	
Endoftalmitis	Género *Candida*, género *Aspergillus, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii*, género *Fusarium, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans*
Queratitis	Género *Candida*, género *Fusarium*, mohos dematiáceos, género *Scedosporium, Purpureocillium lilacinum*
Sinoorbitarias	Mucormycetes, género *Aspergillus*, mohos dematiáceos
Dacriocistitis y canaliculitis	*Candida albicans, Aspergillus niger*
INFECCIONES PLEUROPULMONARES Y BRONQUIALES	
Bronquitis	Género *Aspergillus, Cryptococcus neoformans*
Neumonía	Género *Aspergillus*, Mucormycetes, género *Fusarium, Scedosporium apiospermum*, género *Trichosporon*, mohos dematiáceos, *Cryptococcus neoformans/gattii, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii, Paracoccidioides brasiliensis, Talaromyces (Penicillium) marneffei, Pneumocystis jirovecii*, género *Candida* (infrecuente)
Micetoma	Género *Aspergillus*, Mucormycetes, *Scedosporium apiospermum*, género *Fusarium*, género *Candida*
Empiema	Género *Aspergillus*, Mucormycetes, *Scedosporium apiospermum*, género *Fusarium*, género *Candida, Coccidioides immitis/posadasii*
INFECCIONES DEL APARATO GENITOURINARIO	
Vulvovaginales	Género *Candida, Saccharomyces cerevisiae*

Cistitis y pielonefritis	Género *Candida* (la más frecuente), *Cryptococcus neoformans*, género *Aspergillus*, *Coccidioides immitis/posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* (infrecuente), género *Trichosporon* (infrecuente), *Saprochaete capitata* (antiguamente *Blastoschizomyces capitatus* [infrecuente]), género *Rhodotorula* (infrecuente)
Epididimitis y orquitis	Género *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, género *Aspergillus*, *Coccidioides immitis/posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* (todos infrecuentes)
Prostatitis	Género *Candida* (frecuente), *Cryptococcus neoformans* (frecuente), *Blastomyces dermatitidis* (frecuente), *Histoplasma capsulatum*, género *Aspergillus* (infrecuente), *Coccidioides immitis/posadasii* (infrecuente)
INFECCIONES INTRAABDOMINALES	
Peritonitis	Géneros *Candida*, *Rhodotorula*, *Trichosporon* y *Aspergillus* (infrecuente)
Abscesos viscerales	Género *Candida*, género *Trichosporon*, *Saprochaete capitata* (antiguamente *Blastoschizomyces capitatus*)
INFECCIONES CARDIOVASCULARES	
Endocarditis	Género *Candida*, género *Trichosporon*, género *Rhodotorula*, género *Aspergillus*, otros hifomicetos hialinos (p. ej., *Fusarium*, *Acremonium*), hongos dematiáceos
Pericarditis	Género *Candida*, género *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis/posadasii*
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Meningitis	Género *Candida*, *Cryptococcus neoformans/gattii*, género *Aspergillus*, Mucormycetes (infrecuente), *Coccidioides immitis/posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* (infrecuente), género *Rhodotorula*, *Saprochaete capitata* (antiguamente *Blastoschizomyces capitatus*), *Talaromyces (Penicillium) marneffei*
Absceso cerebral	Género *Candida*, *Cryptococcus neoformans/gattii*, género *Aspergillus*, Mucormycetes, *Scedosporium apiospermum*, género *Trichosporon*, género *Trichoderma*, mohos dematiáceos (especialmente *Cladophialophora bantiana* y *Curvularia [Bipolaris] hawaiiensis*), hongos dimórficos endémicos (infrecuente)
INFECCIONES DE LA PIEL Y PARTES BLANDAS	
Superficiales y cutáneas	Dermatofitos, género *Candida*, género *Neoscytalidium*, género *Scopulariopsis*, género *Aspergillus*, género *Malassezia*, *Purpureocillium lilacinum*
Subcutáneas	Mohos dematiáceos, género *Fusarium*, género *Acremonium*, *Scedosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*, género *Basidiobolus*, género *Conidiobolus*
Heridas (quirúrgicas o traumáticas)	Género *Candida*, Mucormycetes, género *Aspergillus*, género *Fusarium*, género *Trichosporon*, género *Rhodotorula*, *Lomentospora (Scedosporium) prolificans*
Nódulo subcutáneos (hematógenas)	Género *Candida*, género *Aspergillus*, Mucormycetes, *Cryptococcus neoformans*, género *Trichosporon*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis/posadasii*, *Talaromyces (Penicillium) marneffei*, género *Fusarium*, género *Acremonium*, mohos dematiáceos (infrecuente), *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*
INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES	
Osteomielitis	*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis/posadasii*, género *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, género *Aspergillus*, Mucormycetes, mohos dematiáceos (micetoma), otros hifomicetos hialinos (p. ej., *Trichosporon*), *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*
Artritis	*Coccidioides immitis/posadasii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, género *Candida*, género *Aspergillus*, mohos dematiáceos (micetoma; infrecuente), *Histoplasma capsulatum* (infrecuente), *Paracoccidioides brasiliensis* (infrecuente), *Sporothrix schenckii* (infrecuente)
OTRAS INFECCIONES	
Articulación protésica	Género *Candida;* todos los demás muy infrecuentes
Diseminación hematógena	Género *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis/posadasii*, *Cryptococcus neoformans/gattii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, género *Aspergillus*, género *Fusarium*, género *Trichosporon*, género *Malassezia*, *Saprochaete capitata* (antiguamente *Blastoschizomyces capitatus*), *Talaromyces (Penicillium) marneffei*, otros (p. ej., *Rhodotorula*, *Acremonium*, género *Saccharomyces* en pacientes neutropénicos o trasplantados)

Bibliografía

Anaisse EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 2009.

Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infection in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:247–280.

Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North Am. *Crit Rev Microbiol*. 2010;36:1–53.

Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4419–4431.

60: Diagnostico de laboratorio de las micosis

Las micosis comprenden un abanico de trastornos que abarca desde infecciones cutáneas superficiales y mucosas que pueden originar irritación local a procesos muy invasivos asociados a patógenos sistémicos y oportunistas clásicos. Las infecciones graves se deben a un grupo cada vez más amplio de patógenos, que engloba hongos patógenos habituales, como algunas especies de *Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum* y ciertas especies de *Aspergillus*, así como formas miceliales hialinas y dematiáceas menos conocidas (v. cap. 57, tablas 57.1 y 57.2). La micología médica moderna se ha convertido en el estudio de las micosis causadas por hongos diversos desde un punto de vista taxonómico.

Las micosis oportunistas suponen un destacado reto diagnóstico tanto para los clínicos como para los micólogos debido a la complejidad de la población que conforman los pacientes de riesgo y el abanico cada vez más amplio de hongos capaces de infectar a estos individuos. El diagnóstico y el tratamiento satisfactorio de las infecciones micóticas en el paciente inmunodeprimido dependen, en gran medida, de la aplicación de un abordaje multidisciplinar con participación de médicos, micólogos clínicos y anatomopatólogos.

Este capítulo ofrece una descripción general de los principios de recogida y procesamiento de las muestras necesarias para el diagnóstico de la mayoría de las micosis. Se incluye, asimismo, una revisión de la microscopia directa, los cultivos y las pruebas diagnósticas inmunológicas y moleculares. En varias obras de referencia citadas en la bibliografía puede encontrarse información más detallada sobre estas y otras técnicas empleadas en el diagnóstico de las micosis.

Reconocimiento clínico de las micosis

El diagnóstico precoz de las micosis invasivas requiere un elevado índice de sospecha y el reconocimiento de los factores de riesgo específicos que pueden predisponer a un sujeto determinado a estas infecciones. La sospecha clínica, los antecedentes detallados y la exploración física exhaustiva con investigación de posibles lesiones cutáneas y mucosas, inspección de todos los dispositivos implantados (catéteres, etc.) y exploración oftalmológica minuciosa, las pruebas de imagen y, finalmente, la obtención de muestras adecuadas para el diagnóstico de laboratorio son elementos fundamentales para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de las micosis. Por desgracia, aunque algunos hongos pueden asociarse a supuestos «clásicos», como la onicomicosis y las lesiones cutáneas de las extremidades inferiores debidas a alguna especie del género *Fusarium* en un paciente con neutropenia o la infección sinusal causada por una cepa perteneciente al género *Rhizopus* en un paciente diabético con cetoacidosis, los signos y síntomas clínicos no son específicos de las micosis y, a menudo, carecen de utilidad en la distinción de las infecciones bacterianas y fúngicas en un paciente con riesgo de padecer cualquiera de ellas. Con una frecuencia cada vez mayor se hace necesario determinar no solamente si el paciente ha contraído una infección por un hongo, sino la identidad del hongo con el fin de planificar el mejor tratamiento y la asistencia clínica más adecuada. Por tanto, el diagnóstico de las micosis en el laboratorio depende de tres enfoques básicos: 1) microbiológico; 2) inmunológico, y 3) anatomopatológico (cuadro 60.1). Estos abordajes se complementan con los métodos moleculares y bioquímicos de detección e identificación de microorganismos. La utilización de los más modernos métodos de detección de antígenos y ácidos nucleicos fúngicos podría ser de gran utilidad en el diagnóstico rápido de las micosis.

Cuadro 60.1 Métodos de laboratorio para el diagnóstico de las micosis

Métodos microbiológicos convencionales

- Microscopia directa (tinciones de Gram, Giemsa y blanco de calcoflúor)
- Cultivo
- Identificación
- Pruebas de sensibilidad

Métodos anatomopatológicos

- Tinciones habituales (H-E)
- Tinciones especiales (GMS, PAS, mucicarmín)
- Inmunofluorescencia directa
- Hibridación *in situ*

Métodos inmunológicos

- Anticuerpo
- Antígeno

Métodos moleculares

- Detección directa (amplificación de ácidos nucleicos)
- Identificación
- Tipificación de cepas

Métodos bioquímicos

Metabolitos
Componentes de la pared celular
Enzimas

GMS, metenamina argéntica de Gomori; *H-E,* hematoxilina-eosina; *PAS,* ácido peryódico de Schiff.

Diagnóstico de laboratorio convencional

Recogida y procesamiento de muestras

Al igual que sucede en los restantes tipos de procesos infecciosos, el diagnóstico de laboratorio de la infección causada por un hongo depende directamente de la recogida correcta de material clínico adecuado y de la entrega inmediata de las muestras al laboratorio clínico. La selección de las muestras para cultivo y estudio microscópico se basa no solo en la información obtenida durante la exploración clínica y radiológica, sino también en la selección del patógeno fúngico que con una probabilidad mayor podría producir un tipo específico de infección (tabla 60.1). Las muestras se deben recoger en condiciones asépticas o después de haber limpiado y descontaminado la zona de obtención. Es preciso remitir de inmediato una cantidad apropiada de material clínico para su cultivo y estudio microscópico. Lamentablemente, muchas de las muestras remitidas al laboratorio presentan una baja calidad, su cantidad es insuficiente y no son adecuadas para elaborar un diagnóstico. Siempre que sea posible, las muestras deben remitirse en un contenedor estéril hermético y acompañarse de unos antecedentes clínicos relevantes. El laboratorio depende de la información clínica para determinar el método más adecuado de procesamiento de la muestra con el objeto de recuperar el patógeno etiológico. Los antecedentes clínicos también resultan de utilidad para interpretar los resultados de los cultivos y otras pruebas de laboratorio, en especial cuando se procesan muestras procedentes de zonas no estériles, como el esputo y la piel. Por otra parte, la información clínica alerta al personal del laboratorio de la presencia de un posible patógeno peligroso, como *Coccidioides immitis/posadasii* o *H. capsulatum*.

Tabla 60.1

Localizaciones corporales, recogida de muestras y técnicas diagnósticas en algunas micosis seleccionadas

Localización de la infección y microorganismo infectante	Tipos de muestras	Métodos de recogida	Técnica diagnóstica
SANGRE			
Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Fusarium, Aspergillus terreus, Talaromyces marneffei, Trichosporon	Sangre entera	Venopunción (estéril)	Cultivo, caldo, cultivo, lisis-centrifugación, amplificación de ácidos nucleicos
	Suero	Venopunción (estéril)	Antígeno (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*), amplificación de ácidos nucleicos, β-D-glucano
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*
MÉDULA ÓSEA			
Histoplasma capsulatum, Talaromyces marneffei	Aspirado	Estéril	Estudio microscópico, cultivo
	Suero	Venopunción (estéril)	Serología *(Histoplasma),* antígeno, anticuerpo
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL			
Candida, Cryptococcus neoformans/gattii, Aspergillus, Scedosporium, mohos dematiáceos, Mucormycetes, *Histoplasma, Coccidioides*	Líquido cefalorraquídeo	Estéril	Estudio microscópico, cultivo, antígeno *(Cryptococcus)*
	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)
	Suero	Estéril	Antígeno (*Aspergillus*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*)

HUESOS Y ARTICULACIONES			
Candida, Fusarium, Aspergillus, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis/posadasii, Blastomyces dermatitidis, Talaromyces marneffei, Sporothrix schenckii	Aspirado	Estéril	Estudio microscópico, cultivo
	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)
	Suero	Venopunción	Serología, antígeno, anticuerpo

OJO			
Fusarium, Candida, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Mucormycetes	Córnea	Raspado o biopsia	Estudio microscópico, cultivo
	Humor vítreo	Aspirado estéril	Estudio microscópico, cultivo
APARATO UROGENITAL			
Candida, Cryptococcus neoformans, Trichosporon, Rhodotorula	Orina	Estéril	Estudio microscópico, cultivo
Raras veces: *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis/posadasii*	Secreciones o exudados vaginales, uretrales o prostáticas	Extensión en solución salina	Estudio microscópico, preparación en fresco, blanco de calcoflúor/KOH, cultivo
	Suero	Venopunción	Serología (anticuerpo)
	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)

APARATO RESPIRATORIO			
Cryptococcus neoformans/gattii, Aspergillus, Fusarium, Mucormycetes, *Scedosporium apiospermum,* mohos dematiáceos, hongos dimórficos endémicos, *Pneumocystis jirovecii*	Esputo	Inducido, sin conservante	Estudio microscópico, cultivo, amplificación de ácidos nucleicos
	Lavado	Sin conservante	Estudio microscópico, cultivo, galactomanano *(Aspergillus),* β-D-glucano, amplificación de ácidos nucleicos
	Transbronquial	Aspirado o biopsia	Estudio microscópico, cultivo
	Biopsia pulmonar abierta	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)
	Suero	Venopunción	Serología, antígeno, anticuerpo, amplificación de ácidos nucleicos, β-D-glucano
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*

PIEL Y MUCOSAS			
Candida, Cryptococcus neoformans, Trichosporon, Aspergillus, Mucormycetes, *Fusarium,* mohos dematiáceos, hongos dimórficos endémicos, *Sporothrix schenckii*	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)
	Mucosa	Extensión en solución salina	Estudio microscópico, preparación en fresco, blanco de calcoflúor/KOH, cultivo
	Raspado cutáneo	No estéril	Blanco de calcoflúor/KOH
	Suero	Venopunción	Serología, antígeno, anticuerpo, amplificación de ácidos nucleicos
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*

MÚLTIPLES FOCOS SISTÉMICOS			
Candida, Cryptococcus neoformans/gattii, Trichosporon, mohos hialinos, mohos dematiáceos, hongos dimórficos endémicos	Sangre entera	Venopunción (estéril)	Cultivo, caldo o lisis-centrifugación, amplificación de ácidos nucleicos
	Suero	Venopunción (estéril)	Serología, antígeno, anticuerpo, amplificación de ácidos nucleicos, β-D-glucano
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*
	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar el tejido)

KOH, hidróxido de potasio.

El transporte de las muestras al laboratorio debe efectuarse sin demora alguna; no obstante, un retraso en el procesamiento de las muestras para su cultivo fúngico puede ser menos perjudicial que en el caso de las muestras remitidas para su estudio bacteriológico, vírico o parasitológico. Por lo general, cuando el procesamiento no va a realizarse de inmediato, las muestras para cultivos fúngicos pueden conservarse a 4 °C durante un corto período sin que ello conlleve una pérdida de viabilidad del microorganismo.

De manera semejante a lo que sucede en el diagnóstico bacteriológico, algunas muestras son más adecuadas que otras en el diagnóstico de las micosis (v. tabla 60.1). El laboratorio ha de llevar a cabo hemocultivos y cultivos de otros líquidos corporales que suelen ser estériles cuando las indicaciones clínicas parezcan indicar un proceso hematógeno o la afectación de un compartimento cerrado, como el sistema nervioso central. Se deben obtener muestras de biopsia de las lesiones cutáneas y someter el material extraído a estudios anatomopatológicos y cultivos. Las infecciones de la mucosa vaginal u oral se diagnostican más correctamente por su presentación clínica y los resultados de la microscopia directa de las secreciones o raspado mucosos, ya que en los cultivos suelen crecer otros microorganismos pertenecientes a la microflora normal o incluso contaminantes. De igual modo, el diagnóstico de las micosis gastrointestinales ha de basarse en los resultados de la biopsia y la exploración anatomopatológica más que en los cultivos. La recogida de 24 horas de esputo u orina no se considera apropiada en la exploración micológica, ya que el material suele estar cubierto de otras especies bacterianas y fúngicas contaminantes.

Tinciones y exploración por microscopia directa

En general, se considera que el estudio por microscopia directa de los cortes tisulares y las muestras clínicas constituye uno de los métodos más rápidos y rentables de diagnosticar las micosis. La detección de la presencia de levaduras o hifas a nivel microscópico en un tejido puede lograrse en un período inferior a una hora, mientras que es posible que los resultados del cultivo no estén disponibles hasta pasados varios días o incluso semanas. En algunos casos, la microscopia permite no solamente detectar el hongo, sino identificarlo por medio de sus inconfundibles características morfológicas. En concreto, la detección de quistes representativos, células levaduriformes o esférulas puede hacer posible un diagnóstico etiológico de infecciones por *Pneumocystis jirovecii, H. capsulatum, Blastomyces dermatitidis* o *C. immitis/posadasii,* respectivamente. A pesar de que el aspecto morfológico de una célula fúngica de *Candida,* un mucormiceto o *Trichosporon* en los tejidos puede permitir elaborar el diagnóstico del tipo de infección (p. ej., candidiasis, mucormicosis, tricosporonosis), la identificación de la especie causante quedaría pendiente a la espera de los resultados del cultivo. La detección microscópica de los hongos en el tejido orienta la selección del método de cultivo más adecuado y ayuda a determinar la relevancia de los resultados de estos cultivos. Esto último es especialmente cierto cuando el microorganismo aislado en los cultivos forma parte de la microflora normal o se encuentra con frecuencia en el ambiente.

La microscopia directa tiene una clara utilidad en el diagnóstico de las micosis, aunque puede obtener resultados falsos negativos o falsos positivos. La microscopia dispone de una sensibilidad menor que los cultivos, y la obtención de resultados negativos no descarta la existencia de una micosis.

Se emplean diversas tinciones y técnicas microscópicas para detectar y caracterizar directamente los hongos en muestras clínicas (tabla 60.2). Los abordajes utilizados más a menudo en el laboratorio de micología clínica son el reactivo fluorescente blanco de calcoflúor o la tinción de frotis y las preparaciones con tinciones de Gram o de Giemsa. El blanco de calcoflúor tiñe las paredes celulares de los hongos haciendo que emitan fluorescencia, lo que hace posible su detección de forma más fácil y rápida (fig. 60.1). La tinción de Gram resulta de utilidad en la detección de levaduras de géneros como *Candida* y *Cryptococcus* (fig. 60.2), aunque también tiñe las hifas de hongos filamentosos, como los incluidos en *Aspergillus* (fig. 60.3). Generalmente, los hongos son grampositivos, aunque pueden adoptar un aspecto moteado o gramnegativo (v. figs. 60.2 y 60.3). La tinción de Giemsa resulta especialmente útil en la detección de las formas levaduriformes intracelulares de *H. capsulatum* en los frotis de sangre periférica, médula ósea o preparaciones tisulares de contacto (fig. 60.4).

Tabla 60.2

Algunos métodos y tinciones empleados habitualmente para la detección por microscopia directa de elementos micóticos en muestras clínicas

Método/tinción	Uso	Comentarios
Tinción de blanco de calcoflúor	Detección de todos los hongos, entre ellos *Pneumocystis jirovecii*	Rápido (1-2 minutos); detecta la quitina de pared fúngica por fluorescencia brillante Empleada en combinación con hidróxido de potasio Precisa un microscopio de fluorescencia con filtros adecuados La fluorescencia de fondo puede dificultar el estudio de algunas muestras
Tratamiento con anticuerpos monoclonales fluorescentes	Examen de muestras respiratorias para detectar *P. jirovecii*	Método sensible y específico de detección de quistes de *P. jirovecii* No tiñe las formas extraquísticas (tróficas)
Tinción de Giemsa	Examen de médula ósea, frotis de sangre periférica, preparaciones tisulares de contacto y muestras respiratorias	Detecta formas intracelulares de *Histoplasma capsulatum* y formas tanto intraquísticas como tróficas de *P. jirovecii* No tiñe la pared quística del género *Pneumocystis* Tiñe otros microorganismos además de los pertenecientes a los géneros *Histoplasma* y *Pneumocystis*
Tinción de Gram	Detección de bacterias y hongos	Se realiza con frecuencia en las muestras clínicas Tiñe la mayoría de las levaduras y las hifas presentes en estas Casi todos los hongos son grampositivos, aunque algunos muestran un patrón moteado o aparecen como gramnegativos, como *Cryptococcus neoformans*
Tinción de hematoxilina-eosina (H-E)	Tinción histológica con fines generales	Tinción más adecuada para mostrar la reacción del huésped en el tejido infectado Tiñe la mayoría de los hongos, aunque puede resultar complicado diferenciar del fondo los microorganismos presentes en pequeñas cantidades Es útil para revelar el pigmento natural de los hongos dematiáceos
Metenamina argéntica de Gomori (GMS)	Detección de hongos en cortes histológicos y quistes de *P. jirovecii* en muestras respiratorias	Tinción más adecuada para detectar todos los hongos Tiñe las hifas y las levaduras de negro sobre un fondo verde Suele realizarse en el laboratorio de anatomía patológica
Tinción de mucicarmín	Tinción anatomopatológica para detectar mucina	Resulta útil para mostrar la presencia de material capsular de *C. neoformans* También puede teñir las paredes celulares de *Blastomyces dermatitidis* y *Rhinosporidium seeberi*
Tinción de acido peryódico de Schiff (PAS)	Tinción anatomopatológica para detectar hongos	Tiñe tanto levaduras como hifas en los tejidos. Los artefactos positivos para el PAS pueden remedar células de levadura

Modificada de Pfaller, M.A., McGinnis, M.R., 2009. The laboratory and clinical mycology. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.). *Clinical Mycology,* second ed. Churchill Livingstone, New York.

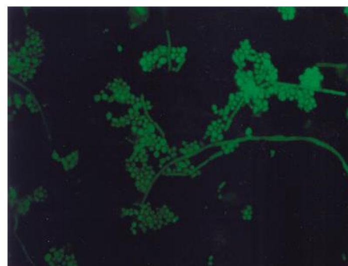


FIG. 60.1 Tinción con blanco de calcoflúor que muestra la presencia de levaduras de gemación y seudohifas de *Candida albicans*.



FIG. 60.2 Tinción de Gram de *Cryptococcus neoformans.* Estas levaduras de gemación encapsuladas de tamaño variable presentan un patrón moteado debido a la irregular retención de la tinción de violeta de genciana.

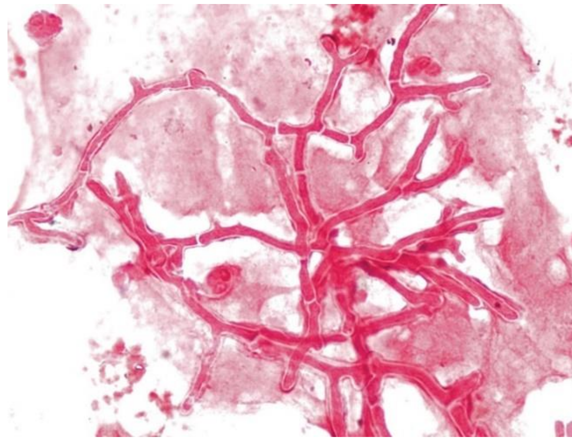


FIG. 60.3 Tinción de Gram de *Aspergillus.* Esta muestra no retuvo la tinción de violeta de genciana, por lo que los microorganismos aparecen como gramnegativos.

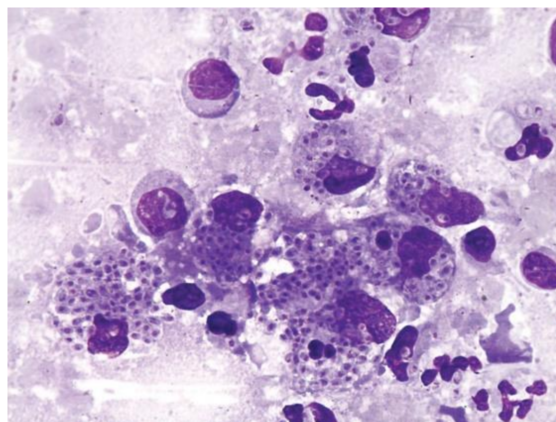


FIG. 60.4 Tinción de Giemsa que muestra formas levaduriformes intracelulares de *Histoplasma capsulatum.*

El patógeno respiratorio *P. jirovecii* se detecta en muestras de esputo inducido o en material clínico obtenido por broncoscopia. Los quistes pueden ser teñidos mediante la tinción de metenamina argéntica de Gomori (GMS) (fig. 60.5) o también con un anticuerpo monoclonal fluorescente, mientras que las formas trófica e intraquística pueden teñirse mediante el método de tinción de Giemsa (fig. 60.6).

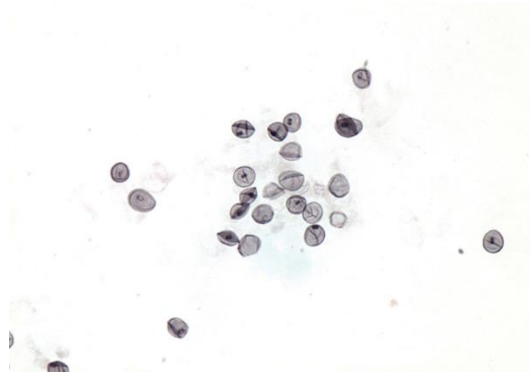


FIG. 60.5 Tinción de plata de quistes de *Pneumocystis jirovecii*.

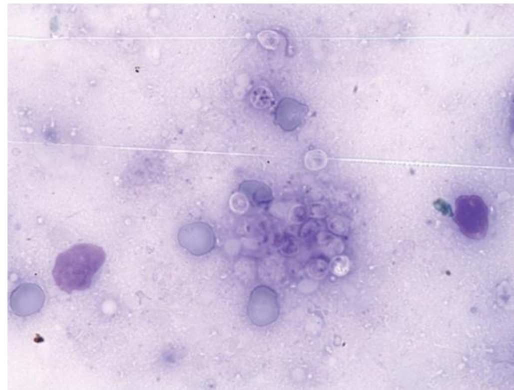


FIG. 60.6 Tinción de Giemsa que revela la presencia de formas intraquísticas y tróficas de *Pneumocystis jirovecii*.

Otras tinciones, como la tinción de hematoxilina-eosina (H-E), la GMS y el ácido peryódico de Schiff (PAS), se realizan en el laboratorio de citología y/o anatomía patológica y se utilizan para detectar la presencia de hongos en preparaciones citológicas, aspirados con aguja fina, tejidos, líquidos corporales y exudado (v. tablas 60.1 y 60.2). Estas tinciones son capaces de detectar la presencia de hongos como *B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis/posadasii,* especies del género *Candida, C. neoformans* y las hifas de los Mucormycetes (fig. 60.7), *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. Los hongos se visualizan por medio de la tinción H-E, aunque esta técnica puede pasar por alto un pequeño número de microorganismos. Las tinciones con mayor especificidad para hongos son las tinciones GMS y PAS, que resultan de utilidad para detectar cantidades bajas de microorganismos y definir con claridad las características distintivas de la morfología fúngica. El estudio histológico de tejido fijado permite determinar si existe invasión del tejido por el hongo o bien si este se encuentra solamente en su superficie; esta información ayuda a diferenciar la infección de la colonización. Las características morfológicas microscópicas de algunos de los hongos patógenos más frecuentes se recogen en la tabla 60.3.

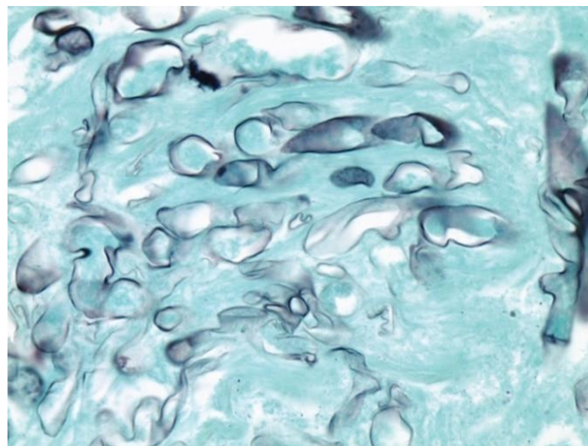


FIG. 60.7 Tinción de plata de *Rhizopus*.

Tabla 60.3

Características de algunos hongos oportunistas y patógenos en muestras clínicas y cultivos

Hongo	Características morfológicas microscópicas en muestras clínicas	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS EN CULTIVO		Otras pruebas de identificación
		Macroscópicas	Microscópicas	
Candida	Levaduras de gemación ovaladas, diámetro de 2-6 µm Pueden aparecer hifas y seudohifas	Morfología variable Las colonias suelen ser pálidas, de blancas a tostadas, y opacas Pueden presentar una morfología lisa o rugosa	Grupos de blastoconidios, seudohifas y/o clamidiosporas terminales en algunas especies	Producción de tubo germinal por *Candida albicans, C. dubliniensis* y *C. stellatoidea* PNA-FISH, EM con MALDI-TOF Secuenciación génica Asimilación de carbohidratos Morfología en agar con harina de maíz, CHROMagar, prueba rápida de trehalosa
Cryptococcus neoformans	Levaduras de gemación esféricas de tamaño variable (2-15 µm) Pueden presentar cápsula No forman hifas ni seudohifas	Las colonias son brillantes, mucoides, en forma de cúpula y de coloración crema a tostada	Células esféricas de gemación en diversos tamaños Presencia de cápsula No forman seudohifas Las células pueden tener numerosas yemas de base estrecha	Pruebas para ureasa (+), fenoloxidasa (+) y nitrato reductasa (−) Aglutinación de látex, LFD o prueba EIA frente al antígeno polisacárido Tinciones de mucicarmín y melanina en muestras tisulares
Aspergillus	Hifas tabicadas con ramificaciones dicotómicas de anchura uniforme (3-6 µm)	Dependen de la especie *A. fumigatus:* verde-azulado a gris *A. flavus:* amarillo-verdoso *A. niger:* negro	Dependen de la especie Conidióforos con vesículas agrandadas y recubiertas de métulas o fialidas en forma de matraz Las hifas son hialinas y tabicadas	Identificación basada en la morfología microscópica y de las colonias Secuenciación génica EM con MALDI-TOF
Mucormycetes	Hifas paucitabicadas, anchas y de pared delgada, de 6-25 µm con lados no paralelos y ramificaciones aleatorias Las hifas se tiñen mal con la tinción de GMS y suelen hacerlo bien con la tinción de H-E	Las colonias crecen de forma rápida, son lanosas y de coloración gris-marrón a gris-negra	Hifas anchas y acintadas con tabiques infrecuentes El esporangióforo produce esporangios o esporangiolos Algunas especies presentan rizoides	Identificación basada en las características morfológicas microscópicas Secuenciación génica
Mohos dematiáceos	Hifas pigmentadas (marrones, bronceadas o negras) de 2-6 µm de anchura Pueden ser ramificadas o no ramificadas Suelen estrecharse en el punto de tabicación	Las colonias suelen crecer con rapidez, son lanosas y de color gris, verde oliva, negro o marrón	Dependen del género y la especie Las hifas presentan pigmentación Los conidios pueden aparecer aislados o formando cadenas y ser lisos o rugosos y dematiáceos	Identificación basada en la morfología microscópica y de las colonias Secuenciación génica

Histoplasma capsulatum	Levaduras de gemación pequeñas (2-4 µm) en el interior de los macrófagos	Las colonias crecen con lentitud y presentan una coloración blanca o beis (25 °C) Las colonias de la fase de levadura (37 °C) son lisas, blancas y pálidas	Hifas delgadas y tabicadas que dan lugar a macroconidios tuberculados y microconidios de pared lisa (25 °C) Producen levaduras de gemación ovaladas de pequeño tamaño a 37 °C	Demostración del dimorfismo regulado por temperatura mediante la conversión de la fase micelial a la fase de levadura a 37 °C; pruebas de exoantígeno y sondas de ácidos nucleicos posibilitan su identificación sin conversión de fase
Blastomyces dermatitidis	Levaduras de gemación de base ancha, pared gruesa y gran tamaño (8-15 µm)	Las colonias comprenden desde colonias levaduriformes membranosas hasta colonias miceliales blancas algodonosas a 25 °C Cuando se desarrollan a 37 °C, las colonias en fase de levadura son arrugadas, plegadas y glabras	Hifas tabicadas hialinas con conidios unicelulares lisos (25 °C) Levadura de gemación de pared gruesa y gran tamaño a 37 °C	Demostración del dimorfismo regulado por temperatura; pruebas de exoantígeno y sondas de ácidos nucleicos
Coccidioides immitis/posadasii	Esférulas esféricas de pared gruesa, 20-200 µm Las esférulas maduras contienen endosporas pequeñas (2-5 µm)	Inicialmente, las colonias son húmedas y glabras; se vuelven rápidamente vellosas y de color gris-blanco con la parte inferior tostada o marrón	Hifas hialinas con artroconidios rectangulares separados por células de disyunción vacías	Pruebas de exoantígeno y sondas de ácidos nucleicos
Sporothrix schenckii	Células levaduriformes de tamaño variable Algunas pueden adoptar una morfología elongada o de «puro» La reacción tisular forma cuerpos asteroides	Inicialmente, las colonias son lisas, húmedas y levaduriformes; se vuelven aterciopeladas conforme desarrollan hifas aéreas (25 °C) Aparecen como colonias pálidas de color tostado a marrón a 37 °C	Delgadas hifas tabicadas con ramificaciones Los conidios aparecen en grupos en forma de roseta en el extremo del conidióforo (25 °C) Levaduras de gemación de tamaño variable a 37 °C	Demostración del dimorfismo regulado por temperatura; pruebas de exoantígeno y sondas de ácidos nucleicos
Talaromyces marneffei	Levaduras intracelulares ovales con tabique	Las colonias producen un pigmento rojo difusible a 25 °C	Hifas tabicadas con métulas, fialidas con cadenas de conidios en una distribución de «pincel» (25 °C) Las células en fase de levadura se dividen mediante fisión (37 °C)	Demostración del dimorfismo regulado por temperatura Secuenciación génica

Pneumocystis jirovecii	Quistes redondos, aplastados o en forma de media luna Las formas tróficas se observan mediante tinciones especiales	(No aplicable)	(No aplicable)	Tinción de inmunofluorescencia, GMS, Giemsa, azul de toluidina (v. tabla 60.2)

EIA, enzimoinmunoanálisis; *EM con MALDI-TOF*, espectrometría de masas con ionización/desorción láser asistida por matriz-tiempo de vuelo; *GMS*, metenamina argéntica de Gomori; *H-E*, hematoxilina-eosina; *LFD*, dispositivo de flujo lateral; *PNA-FISH*, hibridación *in situ* fluorescente con sondas de ácidos nucleicos peptídicos.

Cultivo

Por lo general, se considera que el método diagnóstico dotado de la mayor sensibilidad frente a las micosis es el aislamiento del hongo en un cultivo. Además, el cultivo suele ser necesario para identificar los patógenos etiológicos en la mayoría de los casos. La recuperación óptima del hongo a partir del material clínico depende de la obtención de una muestra clínica adecuada y la posterior utilización de métodos de cultivo que garanticen la recuperación de los microorganismos que suelen estar presentes en pequeñas cantidades y crecen muy despacio. Ningún medio de cultivo es suficiente por sí mismo para aislar todos los hongos con importancia médica, y normalmente se acepta que deben usarse dos tipos de medios: selectivos y no selectivos. El medio no selectivo permite el desarrollo de levaduras y formas filamentosas de crecimiento rápido, así como de los hongos exigentes desde el punto de vista nutricional y de crecimiento más lento. Los hongos son capaces de proliferar en casi todos los medios de cultivo usados para las bacterias; no obstante, su crecimiento puede ser lento y se recomienda la inoculación de un medio más enriquecido, como agar de extracto de corazón y cerebro (BHI) o agar SABHI (dextrosa de Sabouraud y BHI). En general, la recuperación óptima de hongos dimórficos exigentes, como *H. capsulatum* y *B. dermatitidis*, a partir del material clínico suele requerir un medio con sangre, como el BHI con un 5-10% de sangre de carnero. A menudo se añade cicloheximida con el propósito de inhibir las levaduras y las formas miceliales de crecimiento más rápido que están presentes en la muestra como contaminantes. Aunque este compuesto no afecta a los patógenos dimórficos endémicos, inhibe la proliferación de un gran número de patógenos oportunistas (como *Candida, Aspergillus*) que también podrían ser responsables de la infección. Por ello se debe combinar siempre un medio con cicloheximida con otros medios complementarios que carecen de esta molécula. Las muestras que podrían presentar contaminación bacteriana deben inocularse en medios selectivos, como SABIH o BHI complementados con antibióticos (a menudo se emplea penicilina asociada a estreptomicina). Ciertos hongos pueden precisar medios especializados. Por ejemplo, la recuperación óptima de *Malassezia furfur*, un patógeno que produce infecciones cutáneas superficiales y en catéteres vasculares, exige la utilización de un medio que contenga aceite de oliva u otra fuente de ácidos grasos de cadena larga.

Se han formulado medios de cultivo que permiten la identificación de presunción de la levadura en función de sus características morfológicas coloniales. La adición de determinados sustratos o cromógenos al medio de agar permite la detección directa de actividades enzimáticas específicas características de especies seleccionadas de levaduras. CHROMagar Candida es uno de estos medios que se puede utilizar para el aislamiento simultáneo y la identificación de presunción de *Candida albicans, C. tropicalis* y *C. krusei*. CHROMagar es selectivo para hongos, y el uso de este medio de cultivo acorta el tiempo hasta la identificación de presunción de los microorganismos y permite una detección más fácil de la presencia de múltiples especies de levaduras en una muestra en función de los colores característicos de las colonias que producen diferentes especies de *Candida* (v. fig. 65.5). CHROMagar se puede combinar con la prueba rápida de trehalosa para la identificación de *C. glabrata*, y se ha demostrado que es útil para la identificación rápida en la determinación de la sensibilidad al fluconazol de las especies del género *Candida* obtenidas directamente de los hemocultivos positivos. Se han desarrollado específicamente otros medios cromógenos y una prueba colorimétrica rápida basada en la detección de la L-prolina aminopeptidasa y la β-galactosaminidasa para la identificación rápida de *C. albicans*.

La detección de una fungemia es un importante componente del diagnóstico de una micosis invasiva. Aunque un hongo puede contaminar los hemocultivos, la obtención de resultados positivos para hongos en la mayoría de estos cultivos se considera significativa. Por desgracia, los hemocultivos arrojan con frecuencia resultados negativos a pesar de la presencia de enfermedad diseminada, en especial cuando el microorganismo que ha causado la infección es un hongo. La detección de las fungemias ha mejorado gracias al desarrollo de instrumentos de monitorización continua de los hemocultivos con medios de cultivo mejorados que tienen en cuenta las necesidades de crecimiento de los hongos y las bacterias. Junto con estos sistemas basados en caldos de cultivo, el método de lisis-centrifugación basado en agar constituye una herramienta flexible y sensible de detección de la fungemia provocada por levaduras, hongos y patógenos dimórficos (v. tabla 60.1).

Tras su inoculación, los cultivos fúngicos han de incubarse en una atmósfera aerobia, a una temperatura adecuada y durante un período suficiente para permitir la recuperación del hongo a partir de las muestras clínicas. La mayoría de los hongos crecen bien a una temperatura comprendida entre 25 y 30 °C, si bien la mayoría de las especies que pertenecen al género *Candida* se recuperan de hemocultivos incubados a temperaturas entre 35 y 37 °C. Las placas de cultivo deben sellarse con cinta permeable al gas con el fin de evitar su deshidratación. Las muestras remitidas para el cultivo fúngico suelen incubarse durante 2 semanas; sin embargo, la mayoría de los hemocultivos se vuelven positivos en un plazo de 5 a 7 días. La determinación de la importancia clínica de una cepa fúngica ha de efectuarse en colaboración con el médico responsable en función de la situación clínica del paciente.

Identificación de las características de distintos hongos

La determinación de la identidad del patógeno etiológico causante de una micosis puede influir directamente en el pronóstico y las consideraciones terapéuticas. Cada vez parece más claro que un abordaje terapéutico basado en un único fármaco como, por ejemplo, la utilización de anfotericina B en monoterapia, resulta una opción inadecuada frente a la mayoría de las infecciones

fúngicas (v. cap. 61). La identificación de los patógenos fúngicos puede tener también otras implicaciones diagnósticas y epidemiológicas. Conocer el género y la especie del agente infeccioso también puede permitir acceder a los datos contenidos en los registros fúngicos y a las publicaciones especializadas, en las que la experiencia de otros autores puede orientar la evolución clínica de la infección y la respuesta al tratamiento, en especial en las micosis oportunistas más infrecuentes.

El primer paso para la identificación de una cepa fúngica consiste en la diferenciación de un hongo levaduriforme de una forma micelial. La morfología macroscópica de las colonias suele orientar el proceso, ya que los hongos levaduriformes crean colonias opacas pálidas, mientras que las formas miceliales dan lugar a grandes colonias filamentosas de textura, color y topografía variables. El estudio microscópico delimita en mayor medida el proceso y a menudo es suficiente para identificar numerosas especies de hongos (v. tabla 60.3). La identificación del género y la especie requiere estudios microscópicos más detallados para determinar las estructuras características. La identificación de las levaduras suele implicar análisis fisiológicos y bioquímicos adicionales; la identificación tanto de levaduras como de formas miceliales mejora mediante procedimientos específicos de caracterización molecular, inmunológica y proteómica (v. tabla 60.3).

Entre los nuevos métodos rápidos para la identificación de *Candida* y otras levaduras están las técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas de ácidos nucleicos peptídicos (PNA) y la espectrometría de masas (EM) con ionización/desorción láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF). Las pruebas de PNA-FISH (OpGen, Gaithersburg, MD) se basan en una sonda de PNA marcada con fluoresceína que detecta los ácidos nucleicos ribosómicos (ARNr) de *C. albicans, C. tropicalis* o *C. glabrata* como especies individuales, o bien detectan un grupo de levaduras (p. ej., *C. albicans* y *C. parapsilosis* verde fluorescente y *C. glabrata* y *C. krusei* rojo fluorescente con el equipo Yeast Traffic Light PNA FISH) en hemocultivos mediante secuencias de ARNr específicas de cada especie. Se añaden las sondas a frotis elaborados directamente a partir del contenido del frasco del hemocultivo y se hibridan durante 90 minutos. Modificaciones recientes en las sondas y los reactivos han dado origen a una prueba de segunda generación (*Quick*FISH) que acorta el tiempo de la prueba a 30 minutos. Posteriormente se estudian los frotis mediante microscopia de fluorescencia. Se ha demostrado que la prueba tiene una sensibilidad (99%), una especificidad (100%) y un valor pronóstico positivo (100%) y un valor pronóstico negativo (99,3%) excelentes. Este abordaje puede ofrecer ahorros de tiempo de 24 a 48 horas en comparación con los métodos de laboratorio convencionales utilizados para la identificación. Permite que se comunique a los médicos la identidad de las levaduras junto con el resultado positivo del hemocultivo. La identificación rápida y exacta de *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata* y *C. krusei* debería llevar a un tratamiento antimicótico óptimo con los fármacos más rentables, lo que daría como resultado una mejora de la evolución y un ahorro significativo en antimicóticos para los hospitales.

La EM con MALDI-TOF utiliza patrones de masas de péptidos y proteínas específicos de especie para identificar los microorganismos. Se ha demostrado que es un método muy exacto para identificar una amplia variedad de bacterias y recientemente se ha demostrado que es una herramienta rápida y fiable para identificar levaduras y hongos levaduriformes. La técnica supone la extracción de proteínas de las células micóticas, la siembra de la muestra en una rejilla y el recubrimiento de las manchas con una matriz. El espectro se genera rápidamente (aproximadamente 10 minutos por muestra) y se compara con una base de datos de referencia. En varios estudios se ha demostrado que el método es muy exacto y que ofrece una combinación de menor coste de materiales fungibles, facilidad de interpretación de los resultados y reducción del tiempo hasta la obtención de dichos resultados. Las limitaciones incluyen la ausencia de bases de datos sólidas para las levaduras menos frecuentes y un rendimiento relativamente bajo para la identificación de mohos aparte del género *Aspergillus*.

La identificación de los hongos levaduriformes hasta el nivel de especie suele exigir la determinación de las características bioquímicas y fisiológicas del microorganismo junto con la evaluación de su morfología microscópica (v. tabla 60.3). Aunque la secuenciación de ácidos nucleicos y los métodos proteómicos se están convirtiendo rápidamente en los métodos de referencia para la identificación de los mohos, el método clásico para identificarlo se basa casi por completo en su morfología microscópica. Entre las características destacadas se encuentran la forma, el método de producción y la organización de los conidios o las esporas, así como el tamaño y el aspecto de las hifas. La preparación del material para su estudio microscópico ha de efectuarse de tal modo que origine una alteración mínima de la organización de las estructuras reproductivas y sus conidios o esporas. La determinación de la presencia de melanina y el dimorfismo regulado por temperatura también son importantes. Las pruebas inmunológicas y/o basadas en sondas de ácidos nucleicos se emplean frecuentemente para identificar los patógenos dimórficos endémicos, y la secuenciación de ácidos nucleicos es un complemento en la identificación de diversos mohos. La tabla 60.3 recoge las características de algunos hongos patógenos filamentosos y dimórficos aislados de forma frecuente.

Se están desarrollando abordajes moleculares basados en la amplificación para disponer de una identificación más rápida y objetiva de levaduras y mohos que con los métodos fenotípicos tradicionales. Las dianas ribosómicas y las regiones espaciadoras transcritas internas (ITS) han sido particularmente prometedoras para la identificación molecular de algunos hongos. En varios estudios recientes se ha confirmado el tremendo potencial de estos abordajes como poderosas herramientas para la identificación de levaduras y mohos con importancia clínica; sin embargo, las bases de datos de secuencias existentes son limitadas en relación tanto con la calidad como con la exactitud de sus entradas. Se prevé que cuando se disponga de mejores técnicas de secuenciación, bases de datos mayores y más fiables y kits y programas informáticos más asequibles, esta tecnología se convertirá en una alternativa competitiva a las técnicas clásicas de identificación micológica que se utilizan para hongos con importancia clínica.

Marcadores inmunológicos, moleculares y bioquímicos para la detección directa de las micosis invasivas

Las pruebas diagnósticas rápidas, sensibles y específicas permitirían la aplicación más oportuna y centrada de medidas terapéuticas específicas. Por ello, las pruebas de detección de anticuerpos y antígenos, metabolitos y ácidos nucleicos específicos para hongos resultan muy atractivas. Estas áreas han avanzado considerablemente a lo largo de los últimos años (v. tabla 60.4), aunque, con pocas excepciones, aún se encuentran restringidas a laboratorios de referencia o estudios de investigación.

Tabla 60.4

Marcadores antigénicos, bioquímicos y moleculares para la detección directa de las micosis invasivas

Microorganismo	Componentes de la pared celular o cápsula	Antígenos citoplasmáticos	Metabolitos	Secuencias de ADN genómico[a]
Candida	Mananos LA RIA EIA 1,3-β-glucanos Prueba de límulo Quitina Espectrofotometría	Enolasa EIA Inmunotransferencia Anticuerpo antienolasa EIA Procedente de la degradación de HSP-90 de 47 kDa ELISPOT	D-arabinitol GLC/FID enzimático rápido Espectroscopia de masas/GLC	Actina Quitina sintasa P450 ITS Genes del ARN ribosómico
Cryptococcus neoformans	Polisacárido capsular LA EIA LFD	—	D-manitol Espectroscopia de masas/GLC	Genes del ARN ribosómico ITS Gen *URA5*
Aspergillus	Galactomanano LA EIA RIA LFD 1,3-β-glucanos Prueba del límulo Quitina Espectrofotometría	—	D-manitol GLC/FID Espectroscopia de masas/GLC	P450 Genes del ARN ribosómico ITS Proteasa alcalina Genes mitocondriales
Blastomyces dermatitidis	Pared celular RIA para proteína de adhesión de pared celular de 120 kDa	—	—	Genes del ARN ribosómico ITS
Histoplasma capsulatum	Pared celular RIA y EIA para antígeno polisacárido	—	—	Genes del ARN ribosómico ITS
Talaromyces marneffei	Manoproteína de pared celular EIA	—	—	ITS
Coccidioides immitis	Galactomanano para la pared celular EIA	—	—	Genes del ARN ribosómico

ADN, ácido desoxirribonucleico; *ARN*, ácido ribonucleico; *EIA*, enzimoinmunoanálisis; *ELISPOT*, análisis inmunoenzimático de difusión; *FID*, detector por ionización de llama; *GLC*, cromatografía de gas-líquido; *HSP-90*, proteína del *shock* térmico 90; *ITS*, región espaciadora transcrita interna; *LA*, aglutinación de látex; *LFD*, dispositivo de flujo lateral; *P450*, gen de lanosterol 14-α-desmetilasa; *RIA*, radioinmunoanálisis.

[a] Todas las secuencias se detectan mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Modificada de Mujeeb, I., et al., 2002. Fungi and fungal infections. En: McClatchey, K.D. (ed.). *Clinical Laboratory Medicine*, second ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

La determinación de los títulos séricos de anticuerpos (Ac) y/o antígenos (Ag) puede ser útil para diagnosticar infecciones por hongos. Cuando se realizan de forma seriada, los títulos de Ac/Ag también permiten monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. No obstante, con excepción de las pruebas serológicas para histoplasmosis y coccidioidomicosis, la mayoría de las pruebas humorales carecen de la sensibilidad y la especificidad necesarias para el diagnóstico de las micosis invasivas.

La detección de antígenos citoplasmáticos o de la pared celular del hongo y de metabolitos en suero u otros líquidos corporales representa el método más directo de diagnóstico serológico de una micosis invasiva (v. tabla 60.4). Los mejores ejemplos de este abordaje son las pruebas comercializadas para la detección de antígenos polisacáridos de *C. neoformans* y *H. capsulatum*, que han demostrado ser muy útiles en el diagnóstico rápido de la meningitis criptocócica y la histoplasmosis diseminada, respectivamente. Se han comercializado inmunoanálisis de detección de galactomanano de *Aspergillus* y manano y antimanano de *Candida*.

Otro componente de la pared celular específico de los hongos es el 1,3-β-glucano, que se puede detectar en el suero de los pacientes infectados por *Candida, Aspergillus* y *P. jirovecii* mediante su interacción en la prueba de lisado de amebocitos de *Limulus*. Los estudios sobre la utilización de esta prueba para β-glucano, que indica la presencia del hongo, pero no identifica el género responsable de la infección, han obtenido unos resultados prometedores en ciertas poblaciones muy seleccionadas de pacientes.

La detección de metabolitos fúngicos podría utilizarse en el diagnóstico rápido de la candidiasis y la aspergilosis (v. tabla 60.4). La detección de D-arabinitol en el suero parece ser indicativa de una candidiasis diseminada por vía hematógena, mientras que la detección de concentraciones elevadas de D-manitol en el líquido de lavado broncoalveolar puede ser útil en el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar. La utilidad diagnóstica de la detección de metabolitos continúa siendo incierta debido fundamentalmente a la falta de pruebas comerciales y a problemas de variabilidad de la sensibilidad y la especificidad dependientes del método.

La aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el fin de detectar ácidos nucleicos específicos del hongo directamente en el material clínico parece ser una técnica prometedora en el diagnóstico rápido de las micosis. Se han investigado diversas secuencias diana, que tendrían un posible valor diagnóstico para la mayoría de los hongos patógenos oportunistas y sistémicos más frecuentes (v. tabla 60.4). Los adelantos que han aparecido más recientemente, como la tecnología de chips génicos a tiempo real y el acoplamiento de la nanotecnología con la detección mediante resonancia magnética, facilitarán el uso generalizado de estas técnicas, aunque de momento no se dispone de ellas en casi ningún laboratorio de micología. En un reciente metaanálisis de PCR en el diagnóstico de la candidiasis invasiva se encontró que el uso de sangre entera como muestra para analizar, las dianas panmicóticas multilocus (p. ej., ARNr, dianas del gen P450) y un límite de detección *in vitro* no mayor de 10 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml ofrecieron una sensibilidad y una especificidad óptimas.

Actualmente existen en el mercado varios análisis de PCR, como el Septifast de Roche (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), el cual es capaz de detectar varias especies de *Candida* y *A. fumigatus;* el MycAssay (Myconostica, Cambridge, UK); y el AsperGenius (PathoNostics, Maastricht, Países Bajos) para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva. El Septifast se ha evaluado tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos con resultados desalentadores. Había resultados falsos positivos y falsos negativos, tanto para *Candida* como para *Aspergillus*; por este motivo, el sistema Septifast tiene una sensibilidad y una especificidad limitadas y no parece prometedor para las infecciones micóticas. El MycAssay para *Aspergillus* también se ha evaluado en varios estudios con un rendimiento similar al del análisis de galactomanano. El MycAssay para *Pneumocystis* también tiene una sensibilidad y una especificidad del 100% para el lavado broncoalveolar (BAL) en un estudio comparativo reciente. El análisis PathoNostics AsperGenius está validado para usarlo con el BAL y puede emplearse para diagnosticar aspergilosis invasiva y detectar resistencia a azoles en la misma muestra. Uno de los análisis más prometedores para la candidiasis es la prueba T2Candida (T2Biosystems, Lexington, MA), la cual permite detectar cinco especies de *Candida* directamente en sangre entera, sin necesidad de cultivo. Se ha comparado con varios sistemas de hemocultivos automatizados y frente a muestras de sangre enriquecidas y muestras del paciente, con una sensibilidad y una especificidad buenas y un menor tiempo hasta la positividad. La prueba tiene un límite de detección de 1 UFC/ml.

Junto con la detección de los hongos en el material clínico, los métodos inmunológicos, moleculares y proteómicos han demostrado su utilidad en la identificación de hongos en cultivo. Las sondas de ácidos nucleicos son útiles para identificar los patógenos dimórficos endémicos, y el análisis de las secuencias de ácido desoxirribonucleico ribosómico se está aplicando actualmente a levaduras y hongos filamentosos oportunistas frecuentes y poco frecuentes. Gracias a la expansión de las bases de datos micóticas, la EM MALDI-TOF está convirtiéndose rápidamente en un abordaje rápido, preciso y rentable para identificar las levaduras y mohos procedentes de un cultivo. Las pruebas de inmunodifusión de exoantígenos se han empleado extensamente para identificar *H. capsulatum, B. dermatitidis* y *C. immitis/posadasii,* y obvian la necesidad de demostrar su dimorfismo regulado por temperatura en el proceso de identificación de estos patógenos (v. tabla 60.3).

Bibliografía

Avini T, et al. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011;49:665–670.

Borman AM, Johnson EM. Genomics and proteomics as compared to conventional phenotypic approaches for the identification of the agents of invasive fungal infections. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013;7:235–243.

Clancy CJ, Nguyen MH. Non-culture diagnostics for invasive candidiasis: promise and unintended consequences. *J Fungi*. 2018;4:27: http://dx.doi.org/10.3390/jof4010027.

Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:247–280.

Karageorgopoulos DE, et al. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;52:750–770.

Neely LA, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med*. 2013;5: 182ra54.

Pfaller MA. Invasive fungal infections and approaches to their diagnosis. *Meth Microbiol*. 2015;42:219–287.

Preguntas

1. ¿Por qué es importante conocer qué hongo está causando una infección determinada?
2. El método de laboratorio empleado para identificar levaduras difiere del aplicado a los mohos. ¿En qué difiere y a qué se debe esta diferencia?
3. Comente los distintos métodos de identificación de los patógenos dimórficos endémicos.
4. ¿Qué ventajas presenta la exploración por microscopia directa del material clínico en el diagnóstico de una micosis?

61: Fármacos antifúngicos

El tratamiento antifúngico ha sufrido una transformación radical a lo largo de los últimos años. Durante mucho tiempo este tratamiento ha sido dominio exclusivo de la anfotericina B y la 5-fluorocitosina (flucitosina, 5-FC), que eran tóxicos y resultaban difíciles de utilizar. En la actualidad, el tratamiento de las micosis ha evolucionado gracias a la introducción de nuevos fármacos con actividad sistémica y nuevas formulaciones de compuestos anteriores que aportan una eficacia comparable, si no superior, y una toxicidad significativamente menor.

En este capítulo se revisarán los fármacos antifúngicos disponibles, tanto sistémicos como tópicos (tabla 61.1). Se describirán diversos aspectos, como su espectro, su potencia, su modo de acción y sus indicaciones clínicas de utilización como agentes terapéuticos. Asimismo, se explicarán los mecanismos de resistencia y los métodos de determinación *in vitro* de la sensibilidad y la resistencia de los hongos a los fármacos comercializados.

Tabla 61.1

Fármacos antifúngicos sistémicos y tópicos utilizados actualmente o en fase de desarrollo

Antifúngicos	Vía	Mecanismo de acción	Comentarios
ALILAMINAS			
Naftifina Terbinafina	Tópica Oral, tópica	Inhibición de escualeno epoxidasa	La terbinafina posee un espectro muy amplio y actúa de forma sinérgica con otros antifúngicos
ANTIMETABOLITOS			
Flucitosina	Oral	Inhibición de la síntesis de ADN y ARN	Se emplea en combinación con anfotericina B y fluconazol; su toxicidad y la resistencia secundaria son problemáticas
IMIDAZOLES			
Ketoconazol, bifonazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol	Oral, tópica	Inhibe enzimas de la lanosterol 14-α-desmetilasa dependientes del citocromo P450	El ketoconazol tiene un espectro relativamente amplio y se asocia a problemas de toxicidad
TRIAZOLES			
Fluconazol	Oral, i.v.	Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	Espectro limitado de actividad (levaduras); buena penetración en el sistema nervioso central; buena actividad *in vivo*; resistencia primaria y secundaria observadas en *Candida krusei, C. auris* y *C. glabrata,* respectivamente
Itraconazol	Oral	Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	Amplio espectro de actividad; absorción inconstante; su toxicidad y la resistencia secundaria son problemáticas
Voriconazol	Oral, i.v.	Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	Amplio espectro de actividad, incluidas levaduras y formas miceliales; activo frente a *Candida krusei;* numerosas interacciones farmacológicas Fármaco de primera elección para la aspergilosis invasiva
Posaconazol	Oral	Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	Amplio espectro, con actividad frente a Mucormycetes
Isavuconazol	Oral, i.v.	Idéntico a los imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	Amplio espectro, que incluye levaduras y mohos; aprobado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis invasiva

EQUINOCANDINAS			
Caspofungina, anidulafungina, micafungina	i.v.	Inhibición de síntesis de glucanos de la pared celular del hongo	Se ha aprobado la administración de caspofungina en el tratamiento de la candidiasis invasiva y la aspergilosis; la anidulafungina y la micafungina se han aprobado para el tratamiento de la candidiasis invasiva; actividad fungicida frente a *Candida*
POLIENOS			
Anfotericina B	i.v., tópica	Se une al ergosterol y provoca daño oxidativo directo en la membrana	Fármaco conocido; amplio espectro; tóxico
Formulaciones lipídicas (anfotericina B incluida en un complejo lipídico o dispersión coloidal, anfotericina B liposómica)	i.v.	Idéntico a anfotericina B	Amplio espectro; menor toxicidad; caro
Nistatina	Suspensión oral, tópica	Idéntico a anfotericina B	Formulación liposómica (i.v.) en fase de investigación
OTROS			
Nikomicina Z	i.v.	Inhibición de la síntesis de quitina de la pared celular del hongo	Fármaco en fase de investigación; es posible que sea útil en combinación con otros antifúngicos
APX001A/APX001	Oral	Inhibición de la síntesis de GPI	Fármaco experimental; actividad de amplio espectro, incluidos los géneros *Candida* y *Aspergillus*, así como otros mohos que son difíciles de tratar, como *Mucorales*, *Fusarium solani* y *Lomentospora prolificans*
VT-1598, VT-1129 y VT-1161	Oral	Inhibidores de la lanosterol 14-α-desmetilasa micótica específica (CYP51A)	Fármacos experimentales: actividad de amplio espectro frente al género *Candida*, *Coccidioides immitis* y *C. posadasii* y el género *Trichophyton* (VT-1161); actividad *in vitro* frente al género *Candida*, incluidos *C. auris*, géneros *Cryptococcus* y *Aspergillus*, *Rhizopus oryzae*, *Blastomyces dermatitidis*, género *Coccidioides* e *Histoplasma capsulatum* (VT-1598); activo frente a muchas especies de *Cryptococcus*, como *C. neoformans* y *C. gattii* (VT-1129)
CD101 SCY-078 F901318 (F2G Ltd.) Amorolfina Butenafina HC Ciclopirox olamina Griseofulvina Haloprogina Tolnaftato Undecilenato	Tópica e i.v. Oral Oral e i.v. Tópica Tópica Tópica Oral Tópica Tópica Tópica	Mismo que otras equinocandinas Clase de triterpeno estructuralmente diferente del inhibidor de la β-1,3-D-glucano sintetasa Inhibidor de actividad de la dihidroorotato deshidrogenasa Miscelánea, variada	Fármaco experimental: activo frente a especies de *Candida* resistentes a y sensibles a equinocandinas, incluida *C. auris*, así como el género *Aspergillus* Fármaco experimental: actividad *in vitro* e *in vivo* frente a las especies de *Candida* más frecuentes y frente a *C. auris*, el género *Aspergillus*, *Paecilomyces variotii* y *L. prolificans* Fármaco experimental: actividad potente frente a un espectro amplio de hongos filamentosos y dimórficos, incluidos el género *Aspergillus*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, el género *Fusarium*, *T. marneffei* y *L. prolificans*

GPI, glucosilfosfatidilinositol; *i.v.*, intravenosa.

La terminología empleada se resume en el cuadro 61.1 y en la figura 61.1, respectivamente.

Cuadro 61.1 Terminología

Espectro antifúngico: rango de actividad de un compuesto antifúngico frente a los hongos. Un antifúngico de amplio espectro inhibe una amplia variedad de hongos, como hongos levaduriformes y formas miceliales, mientras que un antifúngico de espectro reducido posee actividad frente a un número limitado de hongos.
Actividad fungostática: nivel de actividad antifúngica que **inhibe** la proliferación de un microorganismo. Se determina *in vitro* al estudiar una concentración estándar de microorganismos frente a una serie de diluciones del fármaco antifúngico. La menor concentración del fármaco que inhiba el crecimiento del hongo se denomina **CMI.**
Actividad fungicida: capacidad de un antifúngico de **destruir** un microorganismo *in vitro* o *in vivo*. La menor concentración del fármaco que destruye el 99,9% de la población estudiada se conoce como **CMF.**

Combinaciones de antifúngicos: combinaciones de fármacos antifúngicos que pueden emplearse para 1) potenciar la eficacia del tratamiento de una micosis resistente; 2) ampliar el espectro de un tratamiento antifúngico empírico; 3) prevenir la aparición de microorganismos resistentes, y 4) lograr un efecto sinérgico de destrucción.
Sinergia antifúngica: combinaciones de fármacos antifúngicos que poseen una mayor actividad antifúngica cuando se emplean combinados en comparación con la actividad de cada uno de los fármacos por separado.
Antagonismo antifúngico: combinación de fármacos antifúngicos en la que la actividad de un compuesto interfiere en la actividad del otro.
Bombas de eflujo: familias de transportadores de fármacos que expulsan de forma activa los antifúngicos hacia el exterior de la célula fúngica, con lo que reducen la cantidad de fármaco intracelular disponible para unirse a su diana.

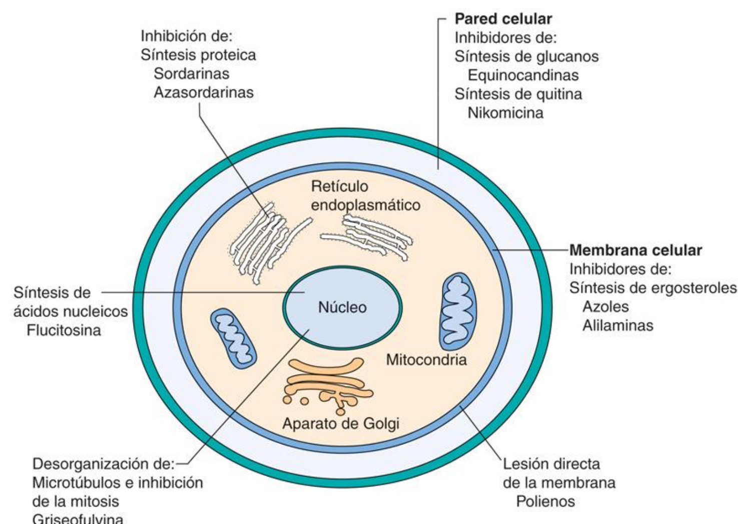


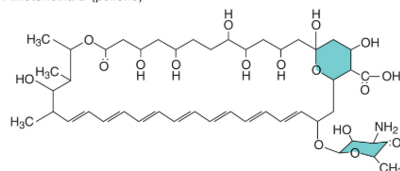
FIG. 61.1 Lugares de acción de los antifúngicos.

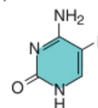
Antifúngicos con actividad sistémica

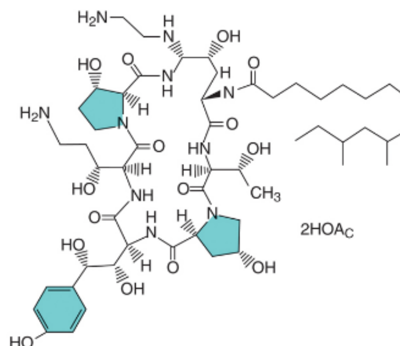
La **anfotericina B** y sus formulaciones lipídicas son antifúngicos del grupo de los macrólidos poliénicos y se emplean en el tratamiento de las micosis graves potencialmente mortales (v. tabla 61.1). Otro polieno, la nistatina, se utiliza como fármaco tópico. Se ha desarrollado una formulación lipídica de nistatina de uso sistémico, aunque se encuentra aún en fase de investigación.

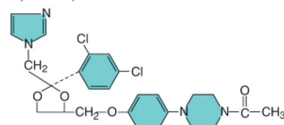
La estructura básica de los polienos se compone de un gran anillo lactónico con una cadena lipófila rígida que contiene entre tres y siete enlaces dobles, y una porción hidrófila flexible que porta un número variable de grupos hidroxilo (fig. 61.2). La anfotericina B contiene siete enlaces dobles conjugados y se inactiva por el calor, la luz y los pH extremos. Presenta una baja solubilidad en agua y no se absorbe por vía oral ni intramuscular. La formulación convencional de anfotericina B por vía intravenosa es anfotericina B desoxicolato. El desarrollo de formulaciones lipídicas de anfotericina B obedeció al propósito de eludir la nefrotoxicidad asociada a la anfotericina B convencional, y estas formulaciones han sustituido a la forma desoxicolato en la mayoría de los casos.











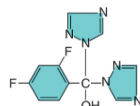


FIG. 61.2 Estructuras químicas de antifúngicos representativos de cinco clases diferentes.

La anfotericina B y sus formulaciones lipídicas llevan a cabo su acción antifúngica por medio de al menos dos mecanismos. El mecanismo primario implica la unión de este compuesto al ergosterol, el principal esterol de membrana de los hongos. La unión produce canales iónicos que destruyen la integridad osmótica de la membrana de la célula fúngica y provocan la pérdida de constituyentes intracelulares y la muerte celular (fig. 61.3). La anfotericina B se une también al colesterol, que es el principal esterol de membrana de las células de mamíferos, aunque lo hace con menor afinidad que al ergosterol. La unión de la anfotericina B al colesterol origina la mayor parte de la toxicidad asociada a su administración en el ser humano. Otro mecanismo de acción de la anfotericina B consiste en el daño directo de la membrana producido por una cascada de reacciones oxidativas desencadenada por la oxidación del fármaco. Este proceso podría desempeñar un papel destacado en la rápida actividad antifúngica de la anfotericina B mediada por la generación de radicales libres tóxicos.

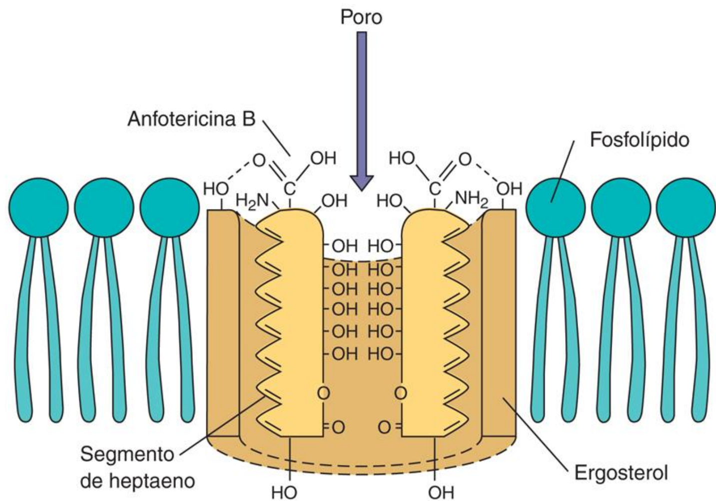


FIG. 61.3 Mecanismos de acción de la anfotericina B.

El espectro de actividad de la anfotericina B es amplio y engloba a la mayoría de las cepas de *Candida, Cryptococcus neoformans,* género *Aspergillus,* los Mucormycetes y los patógenos dimórficos endémicos (*Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis* y *Talaromyces marneffei*) (v. tabla 61.2). *Aspergillus terreus,* los géneros *Fusarium, Scedosporium, Lomentospora prolificans,* el género *Trichosporon* y varios hongos dematiáceos pueden ser resistentes a este fármaco. De la misma manera, se ha observado una disminución de la sensibilidad a la anfotericina B en algunas cepas de *C. guilliermondii, C. glabrata, C. krusei, C. lusitaniae* y *C. rugosa*. La resistencia a este compuesto se ha asociado a alteraciones de los esteroles de membrana (generalmente por reducción de la concentración de ergosterol).

Tabla 61.2

Espectro y actividad relativa de antifúngicos con actividad sistémica

Microorganismo	AMB	FC	ISA	ITZ	FCZ	VCZ	ECH
Género *Candida*							
C. albicans	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
C. glabrata	+++	++++	+++	++	++	+++	++++
C. parapsilosis	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++
C. tropicalis	+++	++++	++++	+++	++++	++++	++++
C. krusei	++	+	++++	++	0	++++	++++
Cryptococcus neoformans/gattii	++++	+++	++++	++	+++	++++	0
Género *Aspergillus*	++++	0	++++	++++	0	++++	+++
Género *Fusarium*	+++	0	++	+	0	+++	0
Mucormycetes	++++	0	++	0	0	0	+

DIMÓRFICOS ENDÉMICOS							
Blastomyces dermatitidis	++++	0	++++	++++	+	++++	++
Coccidioides immitis	++++	0	++++	++++	++++	++++	++
Histoplasma capsulatum	++++	0	++++	++++	++	++++	++
Talaromyces marneffei	++++	0		++++	++	++++	
Sporothrix schenckii	++++	0		++++	++		
Hongos miceliales dematiáceos	++++	+	++++	++++	+	++++	0

0, inactivo o no recomendado; +, actividad ocasional; ++, actividad moderada con descripciones de resistencia; +++ , actividad fiable con resistencia ocasional; ++++, muy activo, resistencia infrecuente o no descrita; *AMB,* anfotericina B; *ECH,* equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina); *FC,* flucitosina; *FCZ,* fluconazol; *ISA,* isavuconazol; *ITZ,* itraconazol; *VCZ,* voriconazol.

La anfotericina B se distribuye ampliamente en diversos tejidos y órganos, como el hígado, el bazo, el riñón, la médula ósea y el pulmón. A pesar de que tan solo alcanza concentraciones poco significativas en el líquido cefalorraquídeo, el fármaco suele ser eficaz en el tratamiento de las micosis que afectan al sistema nervioso central. Se considera que posee actividad fungicida frente a casi todos los hongos.

Como indicaciones clínicas primarias de la anfotericina B cabe citar la candidiasis, la criptococosis, la aspergilosis, la mucormicosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis, la histoplasmosis, la paracoccidioidomicosis, la talaromicosis y la esporotricosis. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B ofrecen un perfil superior de eficacia/toxicidad y se recomiendan fundamentalmente como tratamiento de micosis documentadas sin respuesta a la anfotericina B convencional o en pacientes con insuficiencia renal.

Entre los principales efectos secundarios de la anfotericina B se encuentran la nefrotoxicidad, así como efectos secundarios relacionados con la infusión del fármaco, como fiebre, escalofríos, mialgias, hipotensión y broncoespasmo. La ventaja más importante de las formulaciones lipídicas radica en una significativa reducción de los efectos secundarios, en especial en lo que se refiere a la nefrotoxicidad. La eficacia de estas formulaciones lipídicas no supera la de la anfotericina B convencional y su coste es notablemente mayor.

Azoles

Los antifúngicos azólicos se dividen en dos grupos estructurales: los imidazoles (dos moléculas de nitrógeno en el anillo azólico) y los triazoles (tres moléculas de nitrógeno en el anillo azólico) (v. fig. 61.2). Dentro del grupo de los imidazoles, únicamente el ketoconazol posee actividad sistémica. Todos los triazoles presentan actividad sistémica; en este grupo se incluyen el fluconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y el isavuconazol (v. tabla 61.1).

Tanto los imidazoles como los triazoles actúan inhibiendo la enzima lanosterol 14-α-desmetilasa dependiente del citocromo P450 fúngico (fig. 61.4). Esta enzima participa en la conversión del lanosterol en ergosterol y su inhibición altera la síntesis de la membrana celular del hongo. Dependiendo del microorganismo y el azol administrado, la inhibición de la síntesis de ergosterol comporta la inhibición de la proliferación de la célula fúngica (fungostático) o bien la muerte celular (fungicida). En general, los azoles presentan actividad fungicida frente a hongos levaduriformes, como las levaduras del género *Candida* y *C. neoformans;* sin embargo, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y el isavuconazol parecen ser fungicidas frente a hongos del género *Aspergillus*.

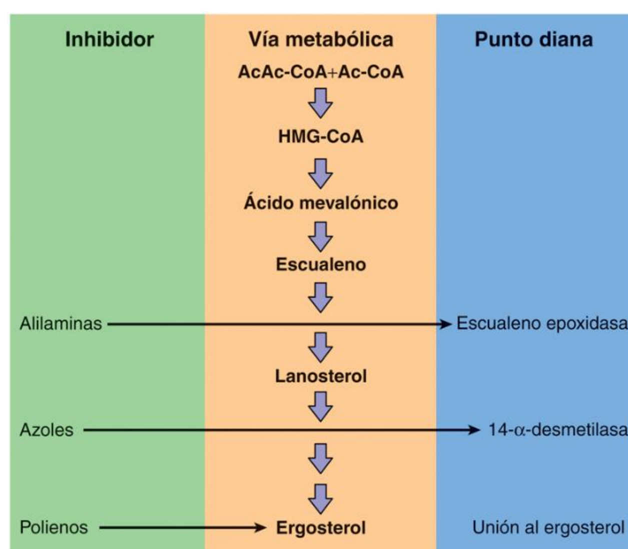


FIG. 61.4 Vía metabólica para la síntesis del ergosterol que muestra los puntos de inhibición por los fármacos antifúngicos de los grupos de las alilaminas, los azoles y los polienos. *Ac-CoA,* acetil coenzima A; *HMG-CoA,* hidroximetilglutaril coenzima A.

El **ketoconazol** es un miembro lipófilo de la clase de antifúngicos imidazólicos y se absorbe por vía oral. Su espectro de actividad engloba los patógenos dimórficos endémicos, el género *Candida, C. neoformans* y especies del género *Malassezia,* si bien posee generalmente una actividad inferior que los antifúngicos que pertenecen a la clase de los imidazoles (v. tabla 61.2). Este fármaco tiene una actividad variable frente al género *Scedosporium* y una actividad escasa o nula frente a los Mucormycetes, el género *Aspergillus, L. prolificans* y el género *Fusarium.*

La absorción de ketoconazol por vía oral es errática y requiere un pH gástrico ácido. Su lipofilia garantiza su penetración y concentración en los tejidos adiposos y los exudados purulentos; no obstante, su elevado grado de asociación a proteínas (>99%) dificulta su penetración en el sistema nervioso central.

El ketoconazol puede provocar diversos efectos secundarios graves, como gastrotoxicidad, hepatotoxicidad, náuseas, vómitos y exantema. Las dosis elevadas comportan la aparición de efectos secundarios endocrinos como consecuencia de la reducción de las concentraciones de testosterona y cortisol.

Las indicaciones clínicas de ketoconazol son limitadas debido a la existencia de otros fármacos de mayor potencia y menor toxicidad. En el mejor de los casos es un fármaco de segunda línea en el tratamiento de las formas no meníngeas ni potencialmente mortales de la histoplasmosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis en pacientes inmunocompetentes. Igualmente puede emplearse como tratamiento de la candidiasis mucocutánea y la esporotricosis linfocutánea.

El **fluconazol** es un triazol de primera generación caracterizado por una excelente biodisponibilidad y una baja toxicidad. Se emplea con frecuencia y posee actividad frente a la mayoría de las especies del género *Candida, C. neoformans,* los dermatofitos, el género *Trichosporon, H. capsulatum, C. immitis* y *P. brasiliensis* (v. tabla 61.2). Dentro del género *Candida* se ha observado una reducción de la sensibilidad de *C. auris, C. krusei, C. glabrata, C. guilliermondii* y *C. rugosa. C. krusei* y *C. auris* pueden considerarse intrínsecamente resistentes al fluconazol, pero las infecciones por *C. glabrata* pueden tratarse satisfactoriamente con dosis altas (p. ej., 800 mg/día) de fluconazol. Puede aparecer resistencia cuando se emplea como tratamiento de la histoplasmosis; el fármaco es poco activo frente a *B. dermatitidis*. El fluconazol carece de actividad frente a mohos oportunistas, como los géneros *Aspergillus* y *Fusarium* y los Mucormycetes.

El fluconazol es una molécula hidrosoluble cuya administración se efectúa por vía oral o intravenosa. Su grado de asociación a proteínas es bajo y se distribuye a todos los órganos y tejidos, entre ellos el sistema nervioso central. Son infrecuentes los efectos secundarios graves, como la dermatitis exfoliativa o la insuficiencia hepática.

El fluconazol es importante en el tratamiento de la candidiasis, la criptococosis y la coccidioidomicosis gracias a su baja toxicidad, su facilidad de administración y su actividad fungostática frente a la mayoría de los hongos levaduriformes. Se administra como tratamiento primario de la candidemia y la candidiasis mucocutánea, además de como profilaxis en ciertas poblaciones de alto riesgo. Se usa como tratamiento de mantenimiento de la meningitis criptocócica en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y es el fármaco de elección en el tratamiento de la meningitis por *C. immitis*. Por otra parte, es un fármaco de segunda línea frente a la histoplasmosis, la blastomicosis y la esporotricosis.

El **itraconazol** es un triazol lipófilo que puede administrarse por vía oral en cápsula o solución. Posee un amplio espectro de actividad antifúngica que cubre el género *Candida, C. neoformans,* el género *Aspergillus,* los dermatofitos, los hongos miceliales dematiáceos, el género *Scedosporium, Sporothrix schenckii* y los patógenos dimórficos endémicos (v. tabla 61.2). Es activo frente a algunas cepas resistentes al fluconazol de *C. glabrata* y *C. krusei*. En algunas regiones del mundo, pero no a nivel global, se ha descrito un número creciente de cepas de *A. fumigatus* resistentes al itraconazol. Los Mucormycetes, *Fusarium* y *L. prolificans* son resistentes a este fármaco.

Al igual que sucede con el ketoconazol, la absorción oral de itraconazol es inconstante y precisa un pH gástrico ácido. La absorción se potencia cuando la solución oral se administra en ayunas. El itraconazol se caracteriza por un alto grado de unión a proteínas; presenta actividad fungostática frente a los hongos levaduriformes y actividad fungicida frente al género *Aspergillus*.

No se ha evaluado adecuadamente la eficacia de este antifúngico en el tratamiento de la candidiasis hematógena, aunque resulta de utilidad en el tratamiento de las formas cutánea y mucosa de la candidiasis. Se ha administrado de manera frecuente en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas y es el fármaco de elección frente a la esporotricosis linfocutánea y las variantes sin afectación meníngea ni potencialmente mortales de la histoplasmosis, la blastomicosis y la paracoccidioidomicosis. Puede ser útil frente a la coccidioidomicosis no meníngea, como tratamiento de mantenimiento de la meningitis criptocócica y frente a algunas formas de feohifomicosis (v. tabla 61.2). Se considera un fármaco de segunda línea frente a la aspergilosis invasiva, aunque carece de utilidad como tratamiento de infecciones causadas por el género *Fusarium,* los Mucormycetes o *L. prolificans.*

A diferencia de lo observado en el caso del fluconazol, las interacciones farmacológicas son frecuentes en el caso del itraconazol. La hepatotoxicidad grave es un efecto secundario infrecuente, al igual que otras reacciones adversas, como la intolerancia gastrointestinal, la hipopotasemia, el edema, el exantema y la elevación de las transaminasas.

El **voriconazol** es un nuevo triazol de amplio espectro con actividad frente al género *Candida, C. neoformans,* el género *Trichosporon,* el género *Aspergillus,* el género *Fusarium,* los hongos dematiáceos y los patógenos dimórficos endémicos (v. tabla 61.2). En lo que se refiere al género *Candida,* el voriconazol es activo frente a *C. krusei* y la mayoría de las cepas de *C. albicans* y *C. glabrata* con menor sensibilidad al fluconazol. A pesar de que carece de actividad frente a los Mucormycetes, es activo frente a los hongos resistentes a anfotericina B, como *A. terreus* y el género *Scedosporium.*

El voriconazol se comercializa en formulaciones tanto orales como intravenosas. Su penetración en el sistema nervioso central y en otros tejidos es excelente. Tiene actividad fungostática frente a los hongos levaduriformes y actividad fungicida frente al género *Aspergillus.*

La indicación primaria de este fármaco es el tratamiento de la aspergilosis invasiva. También se ha aprobado su administración frente a infecciones causadas por el género *Scedosporium* y el género *Fusarium* en pacientes con intolerancia a otros antifúngicos o con infecciones resistentes a estos. Se ha demostrado su eficacia como tratamiento de diversas formas de candidiasis y ha dado resultados satisfactorios como tratamiento de diversas infecciones causadas por patógenos emergentes o resistentes, como los abscesos cerebrales provocados por el género *Aspergillus* y el género *Scedosporium.*

Aunque alrededor de un tercio de los pacientes sufre alteraciones visuales transitorias, el voriconazol tiene generalmente una buena tolerancia. Otros efectos secundarios son diversas anomalías de las enzimas hepáticas, reacciones cutáneas y alucinaciones o confusión. Son frecuentes las interacciones con otros fármacos metabolizados por el sistema enzimático hepático P450.

El **posaconazol** es un derivado triazólico con una estructura química similar al itraconazol. El posaconazol es muy activo frente a *Candida, Cryptococcus,* los hongos dimórficos y los hongos filamentosos, como *Aspergillus* y Mucormycetes.

El posaconazol está disponible en forma de suspensión oral, en una formulación intravenosa y en comprimido. A diferencia del voriconazol, la absorción del posaconazol aumenta con la ingesta de alimentos y es máxima cuando se ingiere simultáneamente una comida grasa. Hay una variabilidad de la concentración plasmática máxima relativamente amplia de unos pacientes a otros, lo que indica que puede ser importante la monitorización de la concentración terapéutica del posaconazol para optimizar el uso de este fármaco. De manera similar al voriconazol, el posaconazol tiene actividad fungostática frente a hongos levaduriformes y es fungicida frente al género *Aspergillus*.

El posaconazol ha sido autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la profilaxis de las micosis invasivas en receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas con enfermedad de injerto contra huésped y en pacientes con neoplasias hemáticas y neutropenia prolongada. También ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea. En Europa, el posaconazol está autorizado además para las siguientes micosis refractarias a anfotericina B y/o itraconazol: aspergilosis, fusariosis, cromoblastomicosis, micetoma y coccidioidomicosis.

El posaconazol generalmente se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son leves e incluyen síntomas digestivos, exantema, rubefacción facial, sequedad de boca y cefalea. Igual que con otros azoles, se ha descrito toxicidad hepática, y se recomienda el seguimiento de las pruebas funcionales hepáticas antes y durante el tratamiento con posaconazol. Son frecuentes las interacciones con otros fármacos que son metabolizados por el sistema enzimático hepático P450.

El **isavuconazol** es un antifúngico triazólico hidrosoluble que se puede administrar por vía oral o intravenosa. Su farmacocinética es predecible y proporcional a la dosis y se han finalizado ensayos clínicos para el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva, el tratamiento de la aspergilosis invasiva y el tratamiento de infecciones por mohos infrecuentes. Posee una actividad *in vitro* buena frente a *Candida* y otras especies de levaduras, así como contra el género *Aspergillus* que no sean *A. niger* y ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis invasiva.

Equinocandinas

Las equinocandinas constituyen una nueva clase muy selectiva de lipopéptidos semisintéticos (v. fig. 61.2) que inhiben la síntesis de 1,3-β-glucanos y son componentes importantes de la pared celular del hongo (fig. 61.5; v. tabla 61.1 y fig. 61.1). Dado que las células de mamífero no contienen 1,3-β-glucanos, esta clase de fármacos se asocia a una toxicidad selectiva para los hongos, en los que los glucanos desempeñan una destacada función en el mantenimiento de la integridad osmótica de la célula. Además, los glucanos son importantes en los procesos de división y proliferación celular. La inhibición de la enzima encargada de la síntesis de estas moléculas tiene una acción fungicida frente a *Candida* y fungostática frente a *Aspergillus*. En la actualidad existen tres equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) aprobadas para el tratamiento o la prevención de distintas micosis (v. tabla 61.1).

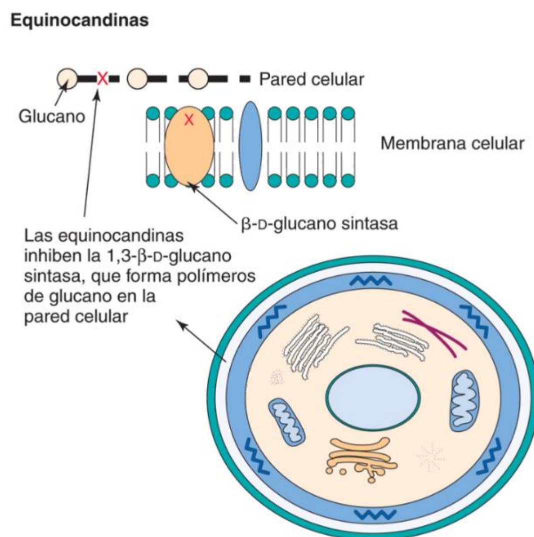


FIG. 61.5 Mecanismo de acción de las equinocandinas.

El espectro de actividad de las equinocandinas se limita a aquellos hongos en los que los 1,3-β-glucanos constituyen el principal componente de la pared celular. Como tales son activas frente a los géneros *Candida* y *Aspergillus,* y tienen una actividad variable frente a los hongos dematiáceos y los patógenos dimórficos endémicos (v. tabla 61.2). Carecen de actividad frente a *C. neoformans,* el género *Trichosporon,* el género *Fusarium,* otros hongos miceliales hialinos y los Mucormycetes. Las equinocandinas presentan una actividad excelente frente a las cepas del género *Candida* resistentes a fluconazol, aunque en Estados Unidos se han descrito cepas de *C. glabrata* con corresistencia a azoles y equinocandinas. La resistencia primaria o adquirida a este grupo de compuestos parece ser infrecuente en las cepas clínicas pertenecientes a los géneros *Candida* y *Aspergillus*.

Las equinocandinas se deben administrar por vía intravenosa y se asocian en un grado elevado a proteínas (>95%). Se distribuyen a los principales órganos, aunque alcanzan unas concentraciones bajas en el líquido cefalorraquídeo. Todas las equinocandinas tienen una tolerancia buena y provocan escasas interacciones farmacológicas.

El espectro y la potencia frente a los géneros *Candida* y *Aspergillus* de las tres equinocandinas aprobadas por la FDA son similares. La caspofungina está aprobada como tratamiento de la candidiasis invasiva, incluida la candidemia, y también para el tratamiento de pacientes con aspergilosis invasiva que no toleran o que no responden a otros antifúngicos. La anidulafungina está aprobada como tratamiento de la candidiasis esofágica y la candidemia, y la micafungina para el tratamiento de la candidiasis esofágica y la candidemia y para la prevención de la candidiasis invasiva.

Antimetabolitos

La **flucitosina** es el único antifúngico comercializado que actúa como antimetabolito. Se trata de un análogo fluorado de la pirimidina que ejerce su actividad antifúngica al interferir en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN) y las proteínas en la célula fúngica (v. fig. 61.1). El fármaco penetra en la célula fúngica a través de una citosina permeasa y se desamina para transformarse en 5-fluorouracilo (5-FU) en el citoplasma. La molécula de 5-FU se convierte en ácido 5-fluorouridílico, que compite con el uracilo en la síntesis del ARN y da lugar a errores de codificación en el ARN e inhibición de la síntesis de ADN y proteínas.

El espectro antifúngico de la flucitosina está limitado al género *Candida, C. neoformans,* el género *Rhodotorula, Saccharomyces cerevisiae* y ciertos hongos dematiáceos (v. tabla 61.2). Aunque la resistencia primaria a flucitosina es infrecuente en las cepas del género *Candida,* durante la monoterapia con flucitosina puede aparecer resistencia tanto en las especies de este género como en *C. neoformans*. Este fármaco carece de actividad frente al género *Aspergillus,* los Mucormycetes y otros hongos miceliales hialinos.

La flucitosina es soluble en agua y presenta una excelente biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Puede alcanzar concentraciones elevadas en el plasma, el líquido cefalorraquídeo y otros líquidos corporales. Se observan efectos tóxicos importantes, como mielosupresión, hepatotoxicidad e intolerancia gastrointestinal, cuando sus concentraciones plasmáticas superan los 100 µg/ml. Para evitar la toxicidad es importante monitorizar las concentraciones plasmáticas de flucitosina.

La flucitosina no se administra en monoterapia debido a la tendencia a la aparición de resistencia secundaria. Se ha demostrado que la combinación de flucitosina con anfotericina B o fluconazol es eficaz en el tratamiento de la criptococosis y la candidiasis.

Alilaminas

El grupo de antifúngicos formado por las alilaminas incluye la terbinafina, que posee actividad sistémica, y la naftifina, un compuesto tópico (v. tabla 61.1). Estos fármacos inhiben la enzima escualeno epoxidasa, lo que origina una disminución de la concentración de ergosterol y un aumento de la de escualeno en la membrana celular del hongo (v. figs. 61.1 y 61.4).

La **terbinafina** es un fármaco antifúngico lipófilo que tiene un amplio espectro de actividad que cubre los dermatofitos, el género *Candida, Malassezia furfur, C. neoformans,* los géneros *Trichosporon* y *Aspergillus, S. schenckii* y *T. marneffei* (v. tabla 61.2). Se comercializa en dos formulaciones, oral y tópica, y alcanza unas concentraciones elevadas en los tejidos adiposos, la piel, el cabello y las uñas.

La terbinafina es un tratamiento eficaz de casi todas las formas de dermatomicosis, como la onicomicosis, y se asocia a pocos efectos secundarios. Se ha demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de la esporotricosis, la aspergilosis y la cromoblastomicosis; por otra parte, ha dado unos resultados prometedores como tratamiento de infecciones causadas por especies de *Candida* resistentes a fluconazol cuando se combina con este fármaco.

Griseofulvina

La griseofulvina es un compuesto oral que se emplea en el tratamiento de infecciones producidas por dermatofitos. Se cree que inhibe la proliferación del hongo mediante su interacción con los microtúbulos de la célula fúngica, lo que conlleva la inhibición de la mitosis (v. tabla 61.1 y fig. 61.1).

Se considera que constituye un fármaco de segunda línea en el tratamiento de las dermatofitosis. Ciertos fármacos nuevos, como el itraconazol y la terbinafina, presentan una acción más rápida y tienen una eficacia superior. Asimismo, la griseofulvina se asocia a diversos efectos secundarios leves, como náuseas, diarrea, cefalea, hepatotoxicidad, exantema y reacciones neurológicas.

Antifúngicos tópicos

En la actualidad existe un amplio abanico de preparaciones antifúngicas tópicas para el tratamiento de las micosis cutáneas y mucosas (v. tabla 61.1). Se han comercializado preparaciones tópicas de casi todas las clases de antifúngicos, como los polienos (p. ej., anfotericina B, nistatina, pimaricina), las alilaminas (p. ej., naftifina y terbinafina) y numerosos imidazoles y fármacos pertenecientes a otros grupos (v. tabla 61.1). Se dispone de cremas, lociones, pomadas, polvos y pulverizadores para el tratamiento de las micosis cutáneas y la onicomicosis, mientras que las infecciones mucosas se tratan mejor con suspensiones, comprimidos, pastillas o supositorios.

La elección de un tratamiento tópico o sistémico frente a una micosis cutánea o mucosa suele depender del estado del paciente y del tipo y la extensión de la infección. La mayoría de las infecciones dermatofíticas cutáneas y la candidiasis bucal o vaginal responden al tratamiento tópico, mientras que la naturaleza resistente de otras entidades, como la onicomicosis o la tiña del cuero cabelludo, suele precisar un tratamiento sistémico a largo plazo.

Antifúngicos en fase de investigación

Actualmente, varios antifúngicos se encuentran en diversas fases de evaluación clínica. Entre estos fármacos en fase de investigación se incluyen algunos con modos de acción conocidos y nuevas clases de antifúngicos, como una formulación liposómica de nistatina, nuevos inhibidores del CYP51A fúngico (VT-1129, VT-1598 y VT-1161), equinocandinas (rezafungina), inhibidores de la sintasa de glucano no equinocandina (SCY-078), un inhibidor de la síntesis de la quitina (nikomicina Z), un

inhibidor de la síntesis de orotomida pirimidína (F901318) y un inhibidor de la biosíntesis del anclaje del glucofosfatidilinositol (GPI) micótico (APX001/APX001A) (v. tabla 61.1). Los mecanismos de acción y el espectro de actividad de la nistatina liposómica y la equinocandina rezafungina son prácticamente idénticos a los de los fármacos comercializados que pertenecen a esos grupos (v. tablas 61.1 y 61.2). En cierta medida, los nuevos fármacos de cada clase ofrecen unos perfiles farmacocinético y farmacodinámico posiblemente más favorables, una reducción de la toxicidad o de las interacciones farmacológicas, o una posible mejora de la actividad frente a algunos patógenos resistentes a los compuestos comercializados hasta ahora.

El **VT-1598,** el **VT-1129** y el **VT-1161** se desarrollaron como inhibidores micóticos específicos de la lanosterol 14-α-desmetilasa (CYP51A), cuya diana selectiva es la enzima micótica en lugar de la enzima humana y genera menos interacciones farmacológicas. El VT-1161 muestra una actividad potente *in vitro* e *in vivo* frente al género *Candida, C. immitis* y *C. posadasii,* y contra el género *Trichophyton,* pero sin actividad frente al género *Aspergillus* como monoterapia. El VT-1598 exhibe un rango antimicótico más amplio; posee actividad *in vitro* frente al género *Candida,* incluida *C. auris,* los géneros *Cryptococcus* y *Aspergillus, Rhizopus oryzae, B. dermatitidis,* el género *Coccidioides* y *H. capsulatum.* El VT-1129 inhibe el crecimiento de muchas especies de *Cryptococcus,* incluidos *C. neoformans* y *C. gattii.* El VT-1129 ha obtenido la designación de producto cualificado para enfermedades infecciosas (*Qualified Infectious Disease Product*, QIDP) y está en ensayos clínicos de fase 1 para el tratamiento de la meningitis criptocócica. El VT-1598 está en fase de desarrollo preclínico para el tratamiento de la coccidioidomicosis y el VT-1161 está en ensayos clínicos en fase 2b para el tratamiento de la onicomicosis y la candidiasis vulvovaginal recurrente.

El **CD101** se desarrolló para evitar la administración intravenosa diaria de una equinocandina, conservando a la vez los beneficios de una toxicidad baja y una actividad micótica específica asociada a esta clase de fármacos. Los ajustes en la estructura química principal de la equinocandina rebajaron el aclaramiento de la rezafungina y permitieron obtener un compuesto con una semivida más larga, con una duración casi tres veces superior a la de la anidulafungina. Por lo tanto, una administración intravenosa una vez por semana proporciona niveles sistémicos de rezafungina apropiados para el tratamiento de las infecciones micóticas invasivas. Este compuesto posee actividad frente a especies de *Candida* resistentes a equinocandinas, incluida *C. auris,* así como contra el género *Aspergillus,* y actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase 2 para el tratamiento de la candidemia.

Desde el punto de vista estructural, el **SCY-078** es una clase de triterpeno del inhibidor de la β-1,3-D-glucano sintetasa que se ha diseñado para tratar infecciones micóticas invasivas con formulaciones orales e intravenosas. A diferencia de las equinocandinas actuales, posee biodisponibilidad por vía oral y la actividad no se ve comprometida por las mutaciones más frecuentes en la diana proteica Fks. El SCY-078 muestra actividad *in vitro* e *in vivo* frente a la mayoría de las especies de *Candida* y contra *C. auris,* el género *Aspergillus*, *Paecilomyces variotii* y *L. prolificans.* Actualmente está en ensayos clínicos de fase 2 de su formulación oral para el tratamiento de la candidiasis invasiva. La formulación intravenosa está en la fase 1 del desarrollo clínico.

El **F901318** representa una clase nueva de antimicótico orotomida que inhibe la enzima implicada en la biosíntesis de la pirimidina llamada dihidroorotato deshidrogenasa. Se ha desarrollado tanto en formulación oral como intravenosa para el tratamiento de las infecciones sistémicas por mohos. Muestra una actividad potente frente a una amplia gama de hongos filamentosos y dimórficos, como el género *Aspergillus, H. capsulatum, B. dermatitidis, C. immitis,* el género *Fusarium, T. marneffei* y *L. prolificans.* Cabe destacar su actividad frente a cepas de *Aspergillus* resistentes a azoles y a la anfotericina B. El F901318 muestra una actividad escasa o nula frente a especies de *Candida* o de *Mucorales*. Actualmente está en ensayos clínicos de fase 1 para evaluar la seguridad de la formulación intravenosa.

El **APX001A/APX001** es un inhibidor de molécula pequeña de la biosíntesis de GPI micótico que posee una actividad antimicótica de amplio espectro frente a los géneros *Candida* y *Aspergillus*, así como frente a otros mohos que son difíciles de tratar, como *Mucorales*, *Fusarium solani* y *L. prolificans*. El profármaco APX001 se puede administrar por vía oral, convirtiéndose en su forma activa APX001A *in vivo*. El APX001A es activo frente a cepas micóticas que son resistentes a azoles y/o a equinocandinas, como el patógeno emergente *C. auris.* Se han completado los estudios en fase 1 y actualmente están en marcha estudios de fase 2 para el tratamiento de la candidiasis y la aspergilosis invasivas.

Combinaciones de fármacos antifúngicos en el tratamiento de las micosis

La elevada mortalidad asociada a las micosis oportunistas ha impulsado el desarrollo de nuevos antifúngicos, entre los que se encuentran algunos con novedosos mecanismos de acción (v. tabla 61.1). Además de la utilización intensiva de nuevos fármacos antifúngicos, como el voriconazol y la caspofungina en monoterapia, la administración de combinaciones basadas en azoles, equinocandinas y polienos frente a las micosis de tratamiento más complejo, como las infecciones por hongos miceliales oportunistas, está siendo objeto de un intenso debate. El fundamento teórico del tratamiento combinado es la posibilidad de obtener un desenlace clínico más favorable mediante la administración de combinaciones de antifúngicos en comparación con la monoterapia. El interés en utilizar politerapia antifúngica es especialmente destacado en infecciones como la aspergilosis invasiva, en la que la mortalidad asociada es inaceptablemente elevada.

Al plantear un posible tratamiento combinado, el médico ha de perseguir la **sinergia** y evitar el **antagonismo** de los fármacos empleados. La **sinergia** se alcanza cuando el desenlace obtenido con la combinación de fármacos es significativamente mejor que el correspondiente a cualquiera de ellos por separado. De forma inversa, el **antagonismo** se da cuando la combinación es menos activa o eficaz que cualquiera de los antifúngicos por separado. En el ámbito del tratamiento antifúngico existen algunos mecanismos que hay que tener en cuenta en el diseño de una estrategia combinada eficaz. 1) Se pueden inhibir distintas fases de la misma ruta metabólica. Se trata de un abordaje clásico para lograr la sinergia entre los fármacos antimicrobianos. Un ejemplo es la combinación de terbinafina y un azol, en la que ambos compuestos actúan sobre la ruta de los esteroles a distintos niveles (v. fig. 61.4) y provocan la inhibición de la síntesis de ergosterol y la alteración de la membrana celular del hongo. 2) Se puede conseguir el aumento de la penetración de un compuesto en la célula gracias a la acción permeabilizadora del otro en la pared o la membrana celular. La combinación de anfotericina B (alteración de la membrana celular) y flucitosina (inhibición intracelular de la síntesis de ácidos nucleicos) representa un ejemplo conocido de esta interacción. 3) Puede realizarse la inhibición del transporte de un fármaco al exterior de la célula gracias a la acción del otro compuesto. Muchos hongos utilizan bombas de eflujo dependientes de energía para extraer de forma activa los fármacos antifúngicos de la célula, lo que evita sus efectos tóxicos. La inhibición de dichas bombas por compuestos como la reserpina se ha asociado a un aumento de la actividad de los azoles frente al género *Candida*. 4) Puede conseguirse la inhibición simultánea de distintas dianas de la célula fúngica. La inhibición de la síntesis de la pared celular por un fármaco como la caspofungina, acoplada a la alteración de función de la membrana celular por anfotericina B o azoles, es representativa de este tipo de combinación.

Aunque el tratamiento antifúngico combinado resulta atractivo, se asocia a algunas posibles desventajas. El antagonismo de distintos antifúngicos cuando forman parte de un tratamiento combinado también constituye una posibilidad clara que puede producirse a través de diversos mecanismos. 1) La acción del primer compuesto comporta una disminución de la diana del segundo; la acción de los azoles reduce enormemente la concentración de ergosterol en la membrana celular, el cual es la diana principal de la anfotericina B. 2) La acción de un fármaco modifica la diana del otro compuesto; la inhibición de la síntesis de ergosterol por los azoles conlleva la acumulación de esteroles metilados, a los que la anfotericina B se une con una afinidad menor. 3) El sitio de la diana de un fármaco puede verse inhibido por el otro compuesto. Las moléculas lipófilas, como el itraconazol, pueden adsorberse a la pared celular del hongo e inhibir la unión de la anfotericina B a los esteroles de membrana.

A pesar de estas posibles ventajas y limitaciones, son pocos los datos que respaldan la obtención de sinergia mediante la administración clínica de diversas combinaciones. De igual modo, aunque el antagonismo puede demostrarse en el laboratorio, no se ha observado un antagonismo significativo en la clínica al emplear combinaciones de antifúngicos. Al considerar todos los datos analíticos y clínicos de estas combinaciones, tan solo se puede identificar un número limitado de casos en los que el tratamiento combinado haya obtenido resultados beneficiosos frente a las micosis invasivas (tabla 61.3).

Tabla 61.3

Resumen de posibles combinaciones útiles de antifúngicos en el tratamiento de micosis frecuentes

Infección	Combinación de antifúngicos	Comentarios
Candidiasis	AMB + FCZ	Buenos resultados clínicos en pacientes con candidemia
	AMB + FC	Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con peritonitis
Criptococosis	AMB + FC	Buenos resultados clínicos en pacientes con meningitis criptocócica
	AMB + FCZ	Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con meningitis criptocócica
	FC + FCZ	Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con meningitis criptocócica
Aspergilosis	AMB + FC	Efectos beneficiosos *in vivo* (modelo animal); datos en el ser humano mínimos
	AMB + azoles	Ningún efecto beneficioso en modelos animales
	AMB + equinocandinas	Efectos beneficiosos *in vivo* (modelo animal); datos en el ser humano mínimos
	Triazoles + equinocandinas	Efectos beneficiosos *in vivo* (modelo animal); datos en el ser humano mínimos

AMB, anfotericina B; *FC*, flucitosina; *FCZ*, fluconazol.

Los datos más fiables proceden del tratamiento de la criptococosis, en la que la combinación de anfotericina B y flucitosina ha sido beneficiosa frente a la meningitis criptocócica. Estos datos son menos convincentes para la combinación de flucitosina con fluconazol o de anfotericina B con triazoles, aunque estas combinaciones también parecen ser beneficiosas en el tratamiento de la criptococosis.

En general, la candidiasis se trata correctamente con un único fármaco antifúngico, como la anfotericina B, una equinocandina o el fluconazol; sin embargo, el tratamiento combinado puede ser útil en ciertos casos. La combinación de anfotericina B y fluconazol es ventajosa en el tratamiento de la candidemia; igualmente, la combinación de terbinafina y con un azol ha dado unos resultados prometedores como tratamiento de la candidiasis bucofaríngea resistente. La flucitosina combinada con anfotericina B o con un triazol tiene efectos positivos en la supervivencia y la carga tisular de la infección en los modelos animales de candidiasis. En la actualidad, el tratamiento combinado de esta entidad ha de reservarse a ciertas variantes, como la meningitis, la endocarditis, la infección hepatoesplénica y la candidiasis recurrente o resistente a la monoterapia.

Aunque el tratamiento combinado resulta extremadamente atractivo en el marco de la aspergilosis invasiva, en este momento no existen datos que respalden su utilización. Actualmente no se han publicado ensayos clínicos sobre el uso de terapias combinadas para la aspergilosis invasiva. Los estudios *in vitro* y en animales han generado resultados variables. Las combinaciones de equinocandinas y azoles o anfotericina B han arrojado resultados positivos; igualmente, la asociación de anfotericina B y rifampicina parece ser sinérgica. Los estudios centrados en flucitosina o rifampicina junto con anfotericina B o azoles se han asociado a resultados variables. A pesar de la necesidad urgente de mejores alternativas terapéuticas frente a la aspergilosis invasiva, son escasos los indicios sobre la mejora del pronóstico asociada al tratamiento combinado. Este tratamiento debe administrarse de forma cautelosa hasta la publicación de datos clínicos adicionales.

Mecanismos de resistencia a los fármacos antifúngicos

A la vista del destacado papel que ocupa el género *Candida* en la etiología de las micosis invasivas, no resulta sorprendente que la mayoría de los datos relativos a los mecanismos de resistencia a los antifúngicos proceda de estudios sobre *C. albicans* y otras especies de este género. La comprensión de los mecanismos de resistencia en el género *Aspergillus* y *C. neoformans* es más deficiente y apenas se dispone de información sobre estos mecanismos en otros patógenos fúngicos oportunistas.

A diferencia de los mecanismos de resistencia a los fármacos antibacterianos, no hay indicios sobre la aparición de resistencias por destrucción o modificación de los fármacos antifúngicos por parte de los hongos; de la misma manera, los genes de resistencia antifúngica no se trasmiten de una célula a otra de modo semejante a lo que sucede en un gran número de genes de resistencia bacteriana. Se sabe, no obstante, que las bombas de eflujo de múltiples fármacos, las alteraciones de la diana y la restricción del acceso a la diana del fármaco son algunos mecanismos importantes de resistencia a los compuestos antifúngicos, de forma análoga a lo observado en la resistencia a los antibacterianos (tabla 61.4). En contraposición a la rápida aparición y diseminación de multirresistencia de alto nivel registradas en las bacterias patógenas, la resistencia a los fármacos antifúngicos suele desarrollarse de forma progresiva e implica la aparición de especies con resistencia intrínseca o una alteración gradual de las estructuras o funciones celulares que se traduce en la adquisición de resistencia frente a un fármaco al que la célula fúngica se ha expuesto previamente.

Tabla 61.4

Mecanismos implicados en la aparición de resistencia a antifúngicos en hongos patógenos

Hongo	Anfotericina B	Flucitosina	Itraconazol	Fluconazol	Equinocandinas
Aspergillus fumigatus	—	—	Alteración de la enzima diana, 14-α-desmetilasa Disminución de la acumulación de azoles	—	—
Candida albicans	Disminución de ergosterol Sustitución de esteroles de unión a polienos Enmascaramiento de ergosterol	Pérdida de actividad permeasa Pérdida de la actividad citosina desaminasa Pérdida de la actividad uracilo fosforribosiltransferasa	—	Sobreexpresión o mutación de 14-α-desmetilasa Sobreexpresión de bombas de eflujo, genes *CDR* y *MDR*	Mutación del gen *fks1*
C. glabrata	Alteración o disminución de contenido en ergosterol	Pérdida de actividad permeasa	—	Sobreexpresión de bombas de eflujo (genes *CgCDR*)	Mutación del gen *fks1* y/o *fks2*
C. krusei	Alteración o disminución de contenido en ergosterol	—	—	Expulsión activa Reducción de la afinidad por la enzima diana, 14-α-desmetilasa	Mutación del gen *fks1*
C. lusitaniae	Alteración o disminución de contenido en ergosterol Producción de esteroles modificados	—	—	—	—
Cryptococcus neoformans	Defectos en la síntesis de esteroles Reducción del ergosterol Producción de esteroles modificados	—	—	Alteraciones en la enzima diana Sobreexpresión de la bomba de eflujo *MDR*	—

Polienos

La resistencia a los polienos, y especialmente a la anfotericina B, continúa siendo infrecuente a pesar de su utilización generalizada durante más de 60 años. Se ha comunicado la disminución de la sensibilidad a anfotericina B en cepas de *Candida lusitaniae, C. glabrata, C. krusei, C. guilliermondii* y *C. auris*. Aunque puede observarse una resistencia primaria, la mayor parte de la resistencia a la anfotericina B en el género *Candida* se debe a la exposición previa al fármaco. Generalmente, el género *Aspergillus* es sensible a la anfotericina B; sin embargo, la especie *A. terreus* destaca por su aparente capacidad de resistencia *in vitro* e *in vivo*. Se ha descrito la aparición de resistencia secundaria a anfotericina B en *C. neoformans*, si bien se trata de un hallazgo infrecuente.

Los mecanismos de resistencia a la anfotericina B parecen deberse a modificaciones cualitativas y cuantitativas de la célula fúngica. Los mutantes resistentes a anfotericina B del género *Candida* y la especie *C. neoformans* poseen un menor contenido en ergosterol, han sustituido los esteroles de unión a polienos (p. ej., ergosterol) por otros con menor afinidad por estas moléculas (p. ej., fecosterol) o han enmascarado el ergosterol presente en sus membranas celulares, de modo que impiden la unión de los polienos a través de diversos factores estéricos o termodinámicos. Se ignora cuál es el mecanismo molecular de resistencia a la anfotericina B; no obstante, el análisis de los esteroles de distintas cepas del género *Candida* o de *C. neoformans* indica que presentan defectos en los genes *ERG2, ERG3* o *ERG6* que codifican las enzimas esterol C-8 isomerasa, esterol C-5 desaturasa y esterol C-24 metiltransferasa, respectivamente.

Azoles

La utilización generalizada de los azoles, en especial del fluconazol, como tratamiento y profilaxis de las micosis, ha originado la aparición de casos de resistencia a este grupo de antifúngicos. Por suerte, la resistencia primaria al fluconazol es infrecuente en la mayoría de las especies de *Candida* que producen infecciones fúngicas. De las cinco especies de *Candida* aisladas con una frecuencia mayor de la sangre de pacientes infectados (a saber, *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis* y *C. krusei*), únicamente *C. krusei* posee resistencia intrínseca al fluconazol. En lo que se refiere a las restantes especies, aproximadamente un 10% de las cepas de *C. glabrata* presentan resistencia primaria al fluconazol y menos de un 2% de *C. albicans, C. parapsilosis* y *C. tropicalis* son resistentes a este fármaco. Merece la pena destacar que, especies de reciente aparición, como *C. auris*, parecen mostrar una resistencia intrínseca al fluconazol y exhiben una resistencia variable a la anfotericina B y a las equinocandinas. Los nuevos triazoles (voriconazol, posaconazol e isavuconazol) son más potentes que el fluconazol frente al género *Candida* y son activos frente a *C. krusei* y algunas cepas de *Candida* resistentes al fluconazol; sin embargo, se ha descrito una intensa correlación positiva entre la actividad del fluconazol y la de otros triazoles, lo que apunta a la existencia de un cierto grado de reactividad cruzada de los componentes de este grupo de antifúngicos.

Igualmente, la resistencia primaria al fluconazol es infrecuente en las cepas clínicas de *C. neoformans*. Se ha descrito resistencia secundaria en cepas procedentes de pacientes con sida y meningitis criptocócica recidivante.

Aunque se considera que la resistencia del género *Aspergillus* a los azoles es poco frecuente, se ha observado un aumento de la resistencia en varias regiones geográficas desde 1999. Recientes datos de los Países Bajos y Dinamarca indican la posibilidad de que la resistencia de *A. fumigatus* a los azoles puede ser un efecto secundario del uso de fungicidas en el medio ambiente. La resistencia cruzada entre el itraconazol, el posaconazol y el voriconazol varía dependiendo del mecanismo de resistencia.

La resistencia a los azoles del género *Candida* podría deberse a los siguientes mecanismos: modificación de la cantidad o la estructura de las enzimas diana, reducción del acceso del fármaco a su diana o alguna combinación de ambos mecanismos. Por tanto, las mutaciones puntuales del gen *(ERG11)* que codifica la enzima diana, lanosterol 14-α-desmetilasa, generan una diana modificada con una menor afinidad por los azoles. La sobreexpresión de *ERG11* produce grandes cantidades de la enzima diana, por lo que su inactivación requiere la presencia de más moléculas del fármaco en el interior de la célula para inactivar a todas las moléculas enzimáticas diana. La activación de los genes que codifican bombas de eflujo de múltiples fármacos se traduce en la expulsión activa de los azoles al exterior de la célula fúngica. La activación de los genes que codifican **bombas de eflujo de tipo facilitador principal *(MDR)*** confiere resistencia al fluconazol, mientras que la activación de los genes que codifican **transportadores con casete de unión al trifosfato de adenosina *(CDR)*** originan resistencia a varios azoles. Estos mecanismos pueden actuar de forma independiente, secuencial o simultánea y crear cepas de *Candida* con niveles cada vez mayores de resistencia a los azoles.

Los mecanismos de resistencia a los azoles por parte del género *Aspergillus* están bien caracterizados actualmente para *A. fumigatus*, pero no para otras especies de *Aspergillus*. Al parecer, el aumento de actividad de las bombas de eflujo y diversas alteraciones de la enzima diana 14-α-desmetilasa configuran los mecanismos de resistencia al itraconazol, al posaconazol y al voriconazol en aislados de *A. fumigatus*. Mutaciones específicas del gen *CYP51A* que codifican la enzima diana pueden producir resistencia a uno, a dos o a los tres triazoles. Además, mecanismos de resistencia todavía no definidos también pueden contribuir a la resistencia a los azoles en aislados de *A. fumigatus* de pacientes que han recibido tratamiento crónico con azoles.

De manera semejante, la resistencia secundaria al fluconazol en cepas de *C. neoformans* se ha asociado a la sobreexpresión de bombas de eflujo MDR y a la modificación de la enzima diana. Asimismo, se ha demostrado que *C. neoformans* posee una bomba de eflujo CDR.

Equinocandinas

La caspofungina, la anidulafungina y la micafungina tienen una potente actividad fungicida frente al género *Candida*, incluidas las cepas resistentes a los azoles. Las cepas clínicas de este género con una sensibilidad disminuida a las equinocandinas son infrecuentes, pero se reconocen con una incidencia cada vez mayor en pacientes que reciben tratamiento crónico con estos fármacos. La creación en el laboratorio de cepas mutantes de *C. albicans* con resistencia a la caspofungina ha demostrado que la frecuencia de aparición de estos mutantes es muy baja (1 de 10^8 células) y parece indicar un bajo potencial de aparición de resistencia en el contexto clínico. La resistencia a las equinocandinas también ha sido poco frecuente en aislados clínicos de *Aspergillus;* sin embargo, se han seleccionado mutantes resistentes a equinocandinas obtenidos en el laboratorio.

El mecanismo de resistencia a las equinocandinas que se ha caracterizado en cepas de laboratorio de *C. albicans* y en cepas clínicas de *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei* y *C. lusitaniae* se basa en la alteración del complejo enzimático encargado de la síntesis de glucanos, que presenta una sensibilidad notablemente menor a la inhibición por los fármacos de esta clase. Estas cepas contienen mutaciones puntuales en el gen *fks1* o *fks2 (C. glabrata)* que codifica una proteína integral de membrana (Fks1p o Fks2p), que constituye la subunidad catalítica del citado complejo enzimático. La mutación en *fks* produce cepas resistentes a todas las equinocandinas, aunque continúan siendo sensibles a los polienos y a los azoles. Es importante señalar que la actividad de un novedoso inhibidor de la glucano sintetasa, SCY-078, no se ve comprometida por las mutaciones más frecuentes en la diana proteica Fks.

El gen *fks* también es esencial en el género *Aspergillus,* y se ha demostrado que cepas de *A. fumigatus* con mutaciones de *fks1* tienen menor sensibilidad a todas las equinocandinas *in vitro* e *in vivo*. Se demostró que una cepa de *A. fumigatus* resistente a las equinocandinas tenía menor capacidad de producir infección que una cepa natural, lo que indica que esto puede explicar la escasez de cepas clínicas que expresan resistencia a las equinocandinas.

Flucitosina

La resistencia primaria a la flucitosina es infrecuente en las cepas clínicas pertenecientes al género *Candida* o a *C. neoformans*. Sin embargo, se ha descrito la aparición de resistencia secundaria en especies de *Candida* y en *C. neoformans* durante la monoterapia con este fármaco.

La resistencia a la flucitosina puede aparecer como consecuencia de una disminución de la captación del compuesto (pérdida de actividad permeasa) o de la desaparición de una actividad enzimática necesaria para convertir flucitosina en 5-FU (citosina desaminasa) y ácido 5-fluorouridílico (FUMP pirofosforilasa). La uracilo fosforribosiltransferasa, otra enzima de la ruta de recuperación de pirimidinas, también lleva a cabo una destacada función en la formación de 5-fluorouracilmonofosfato (FUMP) y la pérdida de su actividad basta para conferir resistencia a la flucitosina.

Alilaminas

Aunque son posibles los fracasos clínicos durante el tratamiento de las micosis con terbinafina y naftifina, no se ha logrado demostrar que estén relacionados con la resistencia a estos fármacos. Se ha observado que la bomba de eflujo de múltiples fármacos CDR1 emplea la terbinafina como sustrato, por lo que podría existir un mecanismo de resistencia a las alilaminas basado en ella.

Factores clínicos que influyen en la aparición de resistencia

El tratamiento antifúngico puede fracasar a nivel clínico incluso cuando el fármaco usado muestre actividad frente al hongo causante de la infección. La compleja interacción del huésped, el fármaco y el patógeno fúngico se ve influida por diversos factores, como el estado inmunitario del huésped, la localización y la gravedad de la infección, la presencia de un cuerpo extraño (p. ej., catéter, injerto vascular), la actividad del fármaco en el foco de la infección, la dosis y la duración del tratamiento y el cumplimiento terapéutico. Es preciso recordar que la presencia de neutrófilos, la administración de fármacos inmunomoduladores, las infecciones concomitantes (p. ej., por virus de la inmunodeficiencia humana), las intervenciones quirúrgicas y la edad y el estado nutricional del huésped pueden revestir una importancia mayor en el desenlace de la infección que la capacidad del antifúngico de inhibir o destruir el microorganismo responsable del proceso.

Pruebas de sensibilidad a antifúngicos

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos pretenden determinar la actividad relativa de uno o más fármacos frente al patógeno con el propósito de seleccionar la alternativa terapéutica más adecuada como tratamiento de la infección. Por tanto, las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos se llevan a cabo por las mismas razones por las que se realizan pruebas con fármacos antibacterianos. Las pruebas de sensibilidad a antifúngicos permiten: 1) obtener una estimación fiable de la actividad relativa de dos o más antifúngicos frente al microorganismo estudiado; 2) determinar la correlación existente con la actividad antifúngica *in vivo* y predecir el desenlace más probable del tratamiento; 3) vigilar la aparición de resistencia en una población normalmente sensible de microorganismos, y 4) predecir el potencial terapéutico de los nuevos fármacos en fase de investigación.

Los métodos estandarizados de realización de pruebas de sensibilidad a antifúngicos son reproducibles, precisos y posibles para un laboratorio clínico. En la actualidad, estas pruebas se utilizan con una frecuencia cada vez mayor como complemento rutinario al tratamiento de las micosis. Se han elaborado diversas directrices con el fin de regular la utilización de estas pruebas como complemento de otros estudios analíticos. La aplicación selectiva de las pruebas de sensibilidad a antifúngicos, asociada a la identificación del hongo hasta el nivel de especie, es particularmente útil en las infecciones de tratamiento complejo. Sin embargo, es preciso recordar que la sensibilidad *in vitro* del microorganismo causante de la infección al antimicrobiano representa únicamente uno de los varios factores implicados en la probabilidad de éxito del tratamiento frente a la infección (v. «Factores clínicos que influyen en la aparición de resistencia»).

Bibliografía

Garbati MA, et al. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e76–e81.

Johnson EM, Arendrup MC. Susceptibility test methods: yeasts and filamentous fungi. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

McCarthy MW, et al. Novel agents and drug targets to meet the challenges of resistant fungi. *J Infect Dis*. 2017;216(S3):S474–S483.

Moro F, et al. Molecular basis of antifungal drug resistance in yeasts. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:599–606.

Pianalto KM, Alspaugh JA. New horizons in antifungal therapy. *J Fungi*. 2016;2:26: http://dx.doi.org/10.3390/jof2040026.

Sharma C, Chowdhary A. Molecular basis of antifungal resistance in filamentous fungi. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:607–616.

Preguntas

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los fármacos antifúngicos del grupo de las equinocandinas? ¿Por qué esto se considera una ventaja en esta clase de compuestos?
2. Describa los mecanismos de resistencia a los azoles por parte de *Candida albicans*.
3. ¿Por qué es interesante el tratamiento combinado con fármacos antifúngicos? Cite un ejemplo de un mecanismo que podría producir sinergia.

62: Micosis superficiales y cutáneas

Darrell, un estudiante de Medicina de 24 años, adora a su nuevo cachorro de *bulldog*, Delbert. Hace poco tiempo compró la mascota a un criador ilegal. Darrell se ha aficionado a besuquear a Delbert en el hocico, algo que al perro le encanta porque ha aprendido que a continuación recibirá un premio. Después de unos 3 meses como orgulloso propietario de la mascota, Darrell empezó a notar prurito en la zona del bigote y que su labio superior empezaba a hincharse. A lo largo de un período de 1 semana, el labio superior se le siguió inflamando y aparecieron pequeñas zonas pustulosas entre los escasos pelos del bigote. En el hocico de Delbert se produjeron unas alteraciones similares. Darrell se preocupó y acudió inmediatamente al veterinario con Delbert. El veterinario les echó un vistazo a los dos, escribió una receta para Delbert y recomendó a Darrell que consultase a un dermatólogo.

1. ¿Cuál era la causa más probable del problema de Darrell/Delbert? Sea preciso.
2. ¿Cómo elaboraría el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría esta infección?
4. ¿Quién ha transmitido qué a quién?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Dermatofitos

Palabras clave

Tiña, preparación de KOH, dermatofitosis, azoles, terbinafina, lesión circular descamativa con aclaramiento central y pérdida de pelo.

Biología, virulencia y enfermedad

- Abarca hongos filamentosos de los géneros *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*.
- Queratinófilo y queratinolítico; capaz de invadir y romper la piel, el pelo y las uñas.
- En las infecciones de la piel, el pelo y las uñas solo se invade la capa queratinizada más externa.
- Diferentes variantes de dermatofitosis (tiñas) clasificadas según su localización anatómica o la estructura afectada.
- Los signos y síntomas clínicos pueden ser variables.

Epidemiología

- Clasificación en tres categorías en función de su hábitat natural: geófilo, zoófilo y antropófilo.
- Geófilo: viven en el suelo, patógenos ocasionales de animales y seres humanos.
- Zoófilo: parasita el pelo y la piel de los animales, pero puede transmitirse al ser humano.
- Antropófilo: infecta al ser humano, puede transmitirse directa o indirectamente de una persona a otra.
- Distribución mundial, especialmente en regiones tropicales y subtropicales.

Diagnóstico

- Demostración de las hifas micóticas mediante microscopia directa de muestras de piel, pelo o uñas.
- Aislamiento de los microorganismos en el cultivo.

Tratamiento, prevención y control

- Las infecciones localizadas que no afectan al pelo ni a las uñas pueden tratarse eficazmente con antifúngicos tópicos (azoles, terbinafina, haloprogina).
- El resto debe tratarse con tratamiento por vía oral (griseofulvina, itraconazol, fluconazol, terbinafina).

KOH, hidróxido de potasio.

Las micosis que afectan a la piel y las estructuras cutáneas son muy frecuentes. Estas infecciones suelen clasificarse en función de las estructuras colonizadas o invadidas por los hongos en los siguientes grupos:

1. **Micosis superficiales:** se limitan a las capas más externas de la piel y el cabello.
2. **Micosis cutáneas:** afectan a capas más profundas de la epidermis y sus anejos, el cabello y las uñas.
3. **Micosis subcutáneas:** afectan a la dermis, los tejidos subcutáneos, el músculo y las fascias.

Las micosis subcutáneas se describen aparte en el capítulo 63. Este capítulo se centra en las micosis superficiales y cutáneas.

Micosis superficiales

Los microorganismos causantes de las micosis superficiales son hongos que colonizan las capas más externas queratinizadas de la piel, el cabello y las uñas. Las infecciones debidas a estos microorganismos desencadenan una respuesta inmunitaria escasa o nula por parte del huésped y no son destructivas, por lo que no producen síntomas. Generalmente obligan a consultar al médico por razones estéticas y su diagnóstico y su tratamiento son sencillos.

Pitiriasis (tiña) versicolor

La pitiriasis versicolor es una micosis superficial frecuente de distribución universal. En ciertos climas tropicales llega a afectar al 30-35% de la población. Se debe a la infección por especies de levadura lipófila *Malassezia furfur: M. furfur, M. sympodialis, M. globosa, M. restricta, M. slooffiae, M. obtusa, M. dermatis, M. japonica* y *M. yamatoensis*. En los informes clínicos de rutina suele bastar con referirse a estos microorganismos como miembros del complejo *M. furfur*.

Morfología

Cuando se observan en muestras de raspado de piel, los miembros del complejo *M. furfur* aparecen en grupos de células levaduriformes esféricas u ovaladas de pared gruesa con un diámetro comprendido entre 3 y 8 µm (fig. 62.1). Las células levaduriformes pueden mezclarse con hifas cortas poco ramificadas cuyos extremos tienden a alinearse. Las células levaduriformes representan fialoconidios y muestran la formación polar de yemas con un «labio» o collarete alrededor del punto de iniciación de la yema en la célula progenitora (fig. 62.2). Al ser cultivado en un medio estándar que contenga o esté recubierto de aceite de oliva, las especies del complejo *M. furfur* crecen en colonias levaduriformes de color crema a tostado que se componen de células levaduriformes en gemación; las hifas aparecen con escasa frecuencia.

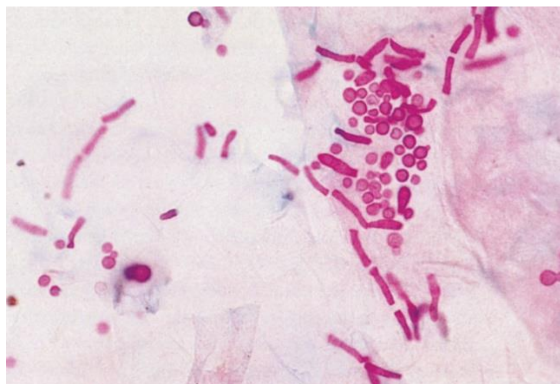


FIG. 62.1 Pitiriasis versicolor. Muestra de raspado de piel teñida con ácido peryódico de Schiff en la que pueden observarse células levaduriformes e hifas cortas poco ramificadas cuyos extremos suelen alinearse (×100). (De Connor, D.H., Chandler, F.W., Schwartz, D.A., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

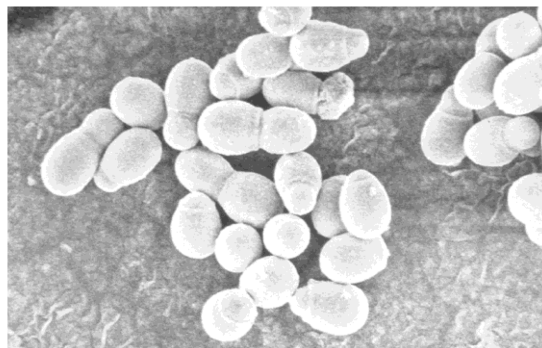


FIG. 62.2 Microfotografía electrónica de barrido de *Malassezia furfur* en la que se aprecia el collarete que rodea el punto de inicio de la yema en la célula progenitora. (Por cortesía de S.A. Messer.)

Epidemiología

La pitiriasis versicolor es una enfermedad que afecta a individuos sanos y cuya distribución es universal, si bien es más prevalente en las regiones tropicales y subtropicales. Los adultos jóvenes resultan afectados con mayor frecuencia. *M. furfur* y otros miembros del complejo no se desarrollan como un microorganismo saprofito en la naturaleza y no se ha descrito la pitiriasis versicolor en animales. Se cree que la infección del ser humano se debe a la transferencia directa o indirecta de material queratinoso infectado de una persona a otra.

Síndromes clínicos

Las lesiones de la pitiriasis versicolor son pequeñas lesiones maculares hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Aparecen con mayor frecuencia en la parte alta del torso, los brazos, el tórax, los hombros, la cara y el cuello, aunque pueden afectar a cualquier zona del organismo (fig. 62.3). Las lesiones son máculas con alteración de la coloración, irregulares y bien delimitadas que pueden sobreelevarse y recubrirse de una delgada escama. Las lesiones presentan hipopigmentación en las personas de tez oscura debido a que *M. furfur* tiende a alterar la producción de melanina. En los sujetos de tez clara, las lesiones presentan una coloración rosada a marrón claro y se tornan más evidentes cuando no se broncean tras ser expuestas al sol. La reacción del huésped es baja o inexistente y las lesiones son asintomáticas, con excepción de un leve prurito en algunos casos. El complejo de *M. furfur* también se ha asociado a foliculitis, dacriocistitis obstructiva, infecciones sistémicas en pacientes que reciben infusiones lipídicas intravenosas y dermatitis seborreica, sobre todo en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).



FIG. 62.3 Pitiriasis versicolor. Se observa un gran número de máculas hiperpigmentadas de color marrón claro en el tórax y los hombros. (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections.* American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de la pitiriasis versicolor se establece mediante la visualización microscópica directa de los elementos fúngicos en muestras de escamas epidérmicas tratadas con hidróxido de potasio (KOH) al 10% con o sin blanco de calcoflúor. Los microorganismos suelen abundar y también se visualizan por medio de las tinciones de hematoxilina-eosina (H-E) y de ácido peryódico de Schiff (PAS) (v. fig. 62.1). Las lesiones emiten fluorescencia de color amarillento al ser expuestas a la lámpara de Wood.

Aunque no suelen ser necesarios para establecer el diagnóstico, los cultivos pueden llevarse a cabo en medios micológicos sintéticos complementados con aceite de oliva como fuente de lípidos. El crecimiento de colonias levaduriformes se observa después de un período de incubación de 5 a 7 días a 30 °C. Microscópicamente, las colonias se componen de células levaduriformes en gemación y algunas hifas esporádicas.

Tratamiento

Se ha referido algún caso de curación espontánea, aunque la enfermedad suele ser crónica y persistente. El tratamiento consiste en la administración de azoles tópicos o de champú de sulfuro de selenio. En las infecciones más amplias se emplea ketoconazol o itraconazol por vía oral.

Tiña negra

La tiña negra es una feohifomicosis superficial causada por el hongo productor de pigmentos *Hortaea werneckii* (antes conocido como *Exophiala werneckii*).

Morfología

En el estudio microscópico, *H. werneckii* presenta hifas dematiáceas (pigmentada de melanina [marrón a negro]) tabicadas con ramificaciones frecuentes y de una anchura comprendida entre 1,5 y 3 µm. Se percibe, asimismo, la presencia de artroconidios y células alargadas en proceso de gemación (fig. 62.4). *H. werneckii* crece también en los cultivos con medios micológicos estándar a una temperatura de 25 °C, en los que aparece como un hongo negro que produce aneloconidios (conidios portadores de anillos), que suelen deslizarse por ambos lados del conidióforo.

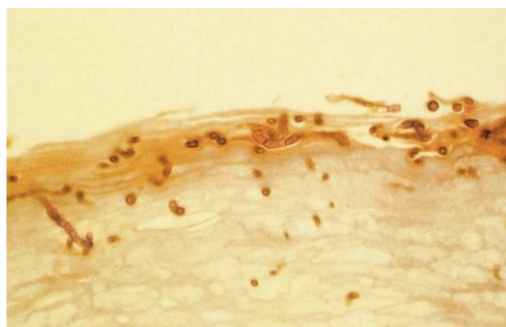


FIG. 62.4 Tiña negra. Hifas dematiáceas de *Hortaea werneckii* (hematoxilina-eosina, ×100). (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Epidemiología

La tiña negra constituye un trastorno tropical o subtropical. La infección se contrae probablemente por la inoculación traumática del hongo en las capas superficiales de la epidermis. Su prevalencia es más elevada en África, Asia, Centroamérica y Sudamérica. Los niños y los adultos jóvenes se ven afectados de forma más frecuente y su incidencia es mayor en la mujer.

Síndromes clínicos

La tiña negra se manifiesta con una mácula pigmentada (marrón a negra) irregular solitaria que se localiza generalmente en las palmas o las plantas (fig. 62.5). No se observa la formación de escamas ni la invasión de los folículos pilosos, y la infección no es contagiosa. Como consecuencia de su localización superficial ocasiona pocas molestias o incluso ninguna reacción en el huésped. La reacción puede remedar un melanoma maligno macroscópicamente, por lo que se puede considerar la realización de una biopsia o su escisión local. El examen microscópico de muestras de raspado de piel del área afectada puede evitar estas intervenciones invasivas.



FIG. 62.5 Tiña negra. Máculas con pigmentación oscura y bordes irregulares presentes en la palma de la mano. (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)

Diagnóstico de laboratorio

La tiña negra se diagnostica con facilidad mediante el examen microscópico de muestras de raspado de piel tratadas con KOH al 10-20%. Las hifas y las células levaduriformes pigmentadas se localizan en las capas más externas del estrato córneo y se detectan fácilmente en cortes teñidos con H-E (v. cuadro 60.1 y fig. 62.4). Se deben introducir las muestras de raspado de piel en medios micológicos con antibióticos cuando se haya detectado la presencia de elementos fúngicos en dichas muestras. En un plazo de 3 semanas debe aparecer una colonia dematiácea que se volverá aterciopelada con el paso del tiempo. La microscopia revela la presencia de formas levaduriformes cilíndricas bicelulares y, dependiendo de la edad de la colonia, hifas toruloides.

Tratamiento

La infección responde bien a tratamiento tópico, como la pomada de Whitfield, las cremas de azoles y la terbinafina.

Piedra blanca

La piedra blanca es una infección superficial del cabello producida por hongos levaduriformes pertenecientes al género *Trichosporon: T. ovoides* (causante de la piedra blanca del cuero cabelludo), *T. inkin* (provoca la mayoría de los casos de piedra blanca púbica) y *T. asahii.*

Morfología

El examen microscópico pone de manifiesto la presencia de hifas, artroconidios (células rectangulares formadas como consecuencia de la fragmentación de las células de las hifas) y blastoconidios (células en fase de levadura de gemación).

Epidemiología

Esta infección se registra en regiones tropicales y subtropicales y se relaciona con una higiene deficiente.

Síndromes clínicos

La piedra blanca afecta al pelo de la ingle y las axilas. El hongo rodea el tallo del cabello infectado y forma un collarín tumefacto de coloración blancuzca a marrón a su alrededor. El collarín es blando y de consistencia pastosa y puede eliminarse con facilidad al desplazar una sección del cabello entre el pulgar y el dedo índice. La infección no daña el tallo del cabello.

Diagnóstico de laboratorio

Cuando el examen microscópico revele la presencia de hifas, artroconidios y/o células levaduriformes en gemación se introducirá el cabello infectado en medios micológicos carentes de cicloheximida (que inhibe la proliferación de los hongos del género *Trichosporon*). Las especies de este género forman colonias arrugadas secas de color crema a lo largo de un período de incubación de 48 a 72 horas a temperatura ambiente. Las distintas especies de *Trichosporon* se identifican de manera semejante a las cepas de levaduras. Se deben llevar a cabo pruebas bioquímicas de asimilación de carbohidratos, asimilación de nitrato de potasio (KNO_3) (negativa), producción de ureasa (positiva) y morfología en agar harina de maíz (presencia de artroconidios y blastoconidios).

Tratamiento

El tratamiento se compone de azoles tópicos; no obstante, la mejora de las medidas higiénicas y el afeitado del cabello afectado también son eficaces y suelen obviar la necesidad de un tratamiento farmacológico.

Piedra negra

Otro trastorno que afecta al cabello, fundamentalmente al cuero cabelludo, es la piedra negra. El agente etiológico de esta entidad es *Piedraia hortae*.

Morfología

El microorganismo se desarrolla como un hongo micelial pigmentado (marrón a negro rojizo). A medida que el cultivo envejece se forman ascosporas fusiformes dentro de estructuras especializadas (ascas). Estas estructuras (ascas y ascosporas) se producen también en el interior de la masa de hifas de consistencia muy dura que rodea el tallo del cabello.

Epidemiología

La piedra negra es una enfermedad infrecuente y se ha descrito en áreas tropicales de África, Asia y Centroamérica y Sudamérica. Se cree que es consecuencia de una higiene deficiente.

Síndromes clínicos

La piedra negra cursa con pequeños nódulos oscuros que rodean el tallo del cabello. Constituye un trastorno asintomático que suele afectar al cuero cabelludo. La masa de hifas está compactada por una sustancia cementadora y contiene ascas y ascosporas, la cual es la fase sexuada del hongo.

Diagnóstico de laboratorio

El examen del nódulo pone de manifiesto la presencia de hifas pigmentadas ramificadas compactadas por una sustancia cementadora. *P. hortae* crece en los medios micológicos empleados habitualmente. A 25 °C se observa una proliferación muy lenta que puede manifestarse inicialmente con colonias levaduriformes para adoptar después un aspecto aterciopelado como consecuencia del desarrollo de hifas. La microscopia permite observar las ascas, que tienen un tamaño comprendido entre 4 y 30 µm y contienen hasta ocho ascosporas.

Tratamiento

El tratamiento de la piedra negra consiste en el corte del cabello y en un lavado adecuado y frecuente.

Micosis cutáneas

Las micosis cutáneas comprenden infecciones causadas por hongos dermatofíticos (dermatofitosis) o no dermatofíticos (dermatomicosis) (tabla 62.1). Gran parte de esta sección se centra en los dermatofitos debido a su destacado papel como patógenos etiológicos de las micosis cutáneas. La descripción de los hongos no dermatofíticos se limita a su función en la patogenia de la onicomicosis. Las infecciones superficiales y cutáneas producidas por el género *Candida* se comentan en el capítulo 65.

Dermatofitosis

El término **dermatofitosis** hace referencia a un complejo de entidades causadas por algunos hongos filamentosos relacionados desde el punto de vista taxonómico que pertenecen a los géneros *Trichophyton, Epidermophyton* y *Microsporum* (v. tablas 62.1 a 62.3). En conjunto, estos hongos se conocen como **dermatofitos,** y todos ellos pueden causar enfermedad en el ser humano y/o en animales. Este grupo de hongos comparte la capacidad de invadir la piel, el cabello o las uñas. En cada caso, los hongos son queratinófilos y queratinolíticos; así pues, son capaces de degradar las superficies de queratina de dichas estructuras. En el caso de las infecciones cutáneas, los dermatofitos invaden solamente la capa más externa de la epidermis, el estrato córneo. Es infrecuente la penetración por debajo de la capa granular de la epidermis; de igual forma, tan solo invaden las capas queratinizadas más externas del cabello y las uñas, puesto que forman parte de la piel. Las diversas formas de dermatofitosis reciben el nombre de tiñas. Clínicamente, las tiñas se clasifican en función de su localización anatómica o la estructura afectada: 1) tiña del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas; 2) tiña de la barba; 3) tiña corporal de la piel lisa o glabra; 4) tiña inguinal; 5) tiña de los pies, y 6) tiña ungueal (también llamada **onicomicosis**). Los signos y síntomas clínicos de las dermatofitosis dependen del agente etiológico responsable de la infección, la reacción del huésped y la localización de la infección.

Tabla 62.1

Patógenos frecuentes e infrecuentes responsables de las dermatomicosis y dermatofitosis superficiales y cutáneas

	TIPO DE INFECCIÓN									
Hongo	**TP**	**TCO**	**TI**	**TCA**	**TBA**	**TVR**	**O**	**TN**	**PN**	**PB**
DERMATOFÍTICO										
Trichophyton rubrum	X	X	X				X			
T. mentagrophytes	X	X	X	X			X			
T. tonsurans		X		X			X			
T. verrucosum		X		X	X					
T. equinum				X						
T. violaceum				X						
T. schoenleinii				X						
T. megnini							X			
Epidermophyton floccosum	X		X				X			
Microsporum canis		X		X						
M. audouinii				X						
NO DERMATOFÍTICO										
Scopulariopsis brevicaulis							X			
Géneros *Neoscytalidium* y *Scytalidium*	X						X			
Género *Malassezia*						X				
Candida albicans	X		X				X			
Aspergillus terreus							X			
Género *Sarocladium (Acremonium)*							X			
Género *Fusarium*							X			
Género *Trichosporon*										X
Piedraia hortae									X	
Hortaea werneckii								X		

O, onicomicosis; *PB,* piedra blanca; *PN,* piedra negra; *TBA,* tiña de la barba; *TCA,* tiña del cuero cabelludo; *TCO,* tiña corporal; *TI,* tiña inguinal; *TN,* tiña negra; *TP,* tiña del pie; *TVR,* tiña versicolor; *X,* agentes etiológicos de las dermatomicosis o las dermatofitosis.

Tabla 62.2

Rasgos característicos *in vitro* e *in vivo* de los dermatofitos

	In vitro		Cabello *in vivo*	
Género	**Macroconidios**	**Microconidios**	**Invasión**	**Fluorescencia**[a]
Epidermophyton	Pared lisa, reunidos en grupos de dos o tres	Ausentes	NA	NA
Microsporum	Abundantes, gran tamaño, pared gruesa y rugosa[b]	Infrecuentes	Ectótrica	+/−[c]
Trichophyton	Infrecuentes, lisos, pared delgada	Abundantes, esféricos, piriformes[d]	Endótrica[e]	+/−[f]

NA, no aplicable.

[a] Fluorescencia con lámpara de Wood.

[b] Excepto *M. audouinii.*

[c] *M. gypseum* (*Nannizzia gypsea*) no es fluorescente.

[d] Excepto *T. schoenleinii.*

[e] *T. verrucosum*, ectótrico; *T. schoenleinii*, fávico.

[f] *T. schoenleinii* es fluorescente.

Tabla 62.3

Clasificación de los dermatofitos en función de su nicho ecológico

Nicho ecológico	**Especie**	**Principales huéspedes**	**Distribución geográfica**	**Prevalencia**
Antropófilo	*Epidermophyton floccosum*	—	Universal	Frecuente
	Microsporum audouinii	—	Universal	Frecuente
	M. ferrugineum	—	África, Asia	Endémico
	Trichophyton concentricum	—	Asia, islas del Pacífico	Endémico Infrecuente
	T. megnini	—	Europa, África	Endémico
	Complejo *T. mentagrophytes*	—	Universal	Frecuente
	T. rubrum	—	Universal	Frecuente
	T. schoenleinii	—	Europa, África	Endémico
	T. soudanense	—	África	Endémico
	T. tonsurans	—	Universal	Frecuente
	T. violaceum	—	Europa, África, Asia	Frecuente
Zoófilo	*M. canis*	Gato, perro, caballo	Universal	Frecuente
	M. (Lophophyton) gallinae	Aves de corral	Universal	Infrecuente
	M. nanum (Nannizzia nana)	Cerdo	Universal	Infrecuente
	M. (Nannizzia) persicolor	Ratón de campo	Europa, Estados Unidos	Infrecuente
	T. equinum	Caballo	Universal	Infrecuente
	Complejo *T. mentagrophytes* (cepas granulares)	Roedores	Universal	Frecuente
	T. erinacei	Erizo	Europa, Nueva Zelanda, África	Ocasional
	T. simii	Mono	India	Ocasional
	T. verrucosum	Vaca	Universal	Frecuente
Geófilo	Complejo *M. gypseum (Nannizzia gypsea)*	—	Universal	Ocasional
	T. vanbreuseghemii (Arthrodema gertleri)	—	Universal	Infrecuente

De Hiruma, M., Yamaguchi, H., 2003. Dermatophytes. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.). *Clinical Mycology.* Churchill Livingstone, New York.

Morfología

Cada género dermatofítico se caracteriza por un patrón específico de crecimiento en cultivo y la producción de macroconidios y microconidios (v. tabla 62.2). La identificación hasta el nivel de especie tiene en cuenta la morfología de las colonias, la producción de esporas y las necesidades nutricionales *in vitro*.

En el examen microscópico, el género *Microsporum* se identifica por la observación de macroconidios, mientras que los microconidios representan las estructuras características del género *Trichophyton* (v. tabla 62.2). *Epidermophyton floccosum* no genera microconidios, aunque sus macroconidios de pared lisa agrupados en parejas o tríos son inconfundibles (fig. 62.6). *Microsporum canis* produce unos macroconidios multicelulares característicos (5 a 8 células por conidio) de pared gruesa y rugosa (fig. 62.7). *Trichophyton rubrum* da lugar a microconidios piriformes que expone a ambos lados de sus hifas (fig. 62.8), mientras que el complejo *T. mentagrophytes* genera macroconidios solitarios en forma de puro o racimos de microconidios esféricos (fig. 62.9). *T. tonsurans* origina microconidios de tamaño y forma variables, y un número relativamente grande de conidios esféricos se halla en la proximidad de pequeños conidios de paredes paralelas y otros microconidios de diversos tamaños y formas (fig. 62.10).



FIG. 62.6 *Epidermophyton floccosum*. Tinción con azul algodón de lactofenol que pone de manifiesto la presencia de macroconidios de pared lisa.

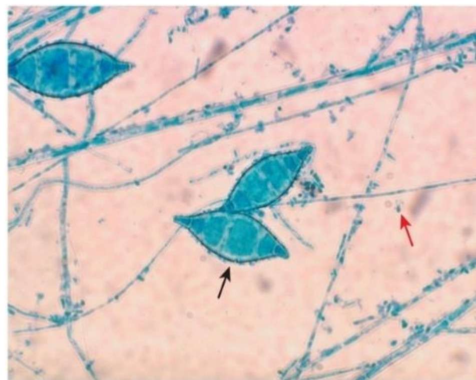


FIG. 62.7 *Microsporum canis*. Tinción con azul algodón de lactofenol que revela la presencia de macroconidios de pared rugosa *(flecha negra)* y microconidios *(flecha roja)*.

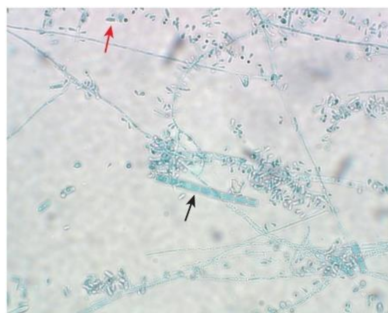


FIG. 62.8 *Trichophyton rubrum*. Tinción con azul algodón de lactofenol que muestra macroconidios multicelulares *(flecha negra)* y microconidios piriformes *(flecha roja)*.

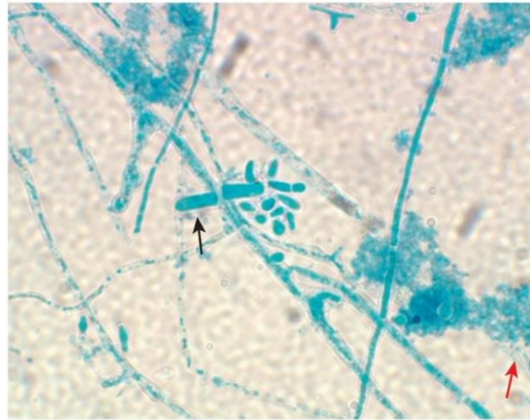


FIG. 62.9 *Trichophyton mentagrophytes*. Tinción con azul algodón de lactofenol que permite observar la presencia de macroconidios en forma de puro *(flecha negra)* y racimos de microconidios *(flecha roja)*.

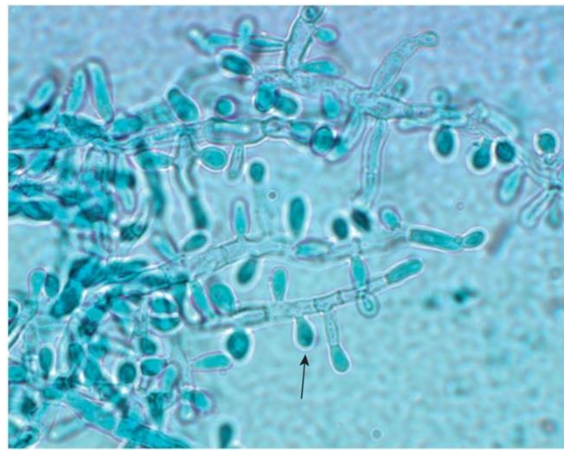


FIG. 62.10 *Trichophyton tonsurans*. Tinción con azul algodón de lactofenol que revela la presencia de microconidios *(flecha negra)*.

En las biopsias cutáneas, todos los dermatofitos son semejantes desde el punto de vista morfológico y aparecen como hifas tabicadas hialinas, cadenas de artroconidios o cadenas disociadas de artroconidios que invaden el estrato córneo, los folículos pilosos y los cabellos. En el cabello infectado, el patrón de invasión fúngica puede ser **ectótrico, endótrico** o **fávico,** según cuál sea la especie responsable de la infección (fig. 62.11). En los tres modelos de invasión se puede observar la presencia de hifas tabicadas en el interior del tallo del cabello. El patrón **ectótrico** se caracteriza por la formación de **artroconidios** en la superficie externa del cabello (fig. 62.12; v. fig. 62.11), en el **endótrico** se aprecia la formación de artroconidios en el interior del cabello (v. fig. 62.11) y en el **fávico** se forman hifas, artroconidios y espacios vacíos que remedan burbujas de aire (patrón «en panal de abeja») en el interior del cabello y la raíz del tallo (v. fig. 62.11). Por lo general, los dermatofitos se tiñen con H-E, aunque su visualización óptima se lleva a cabo mediante las tinciones especiales para hongos, como la metenamina argéntica de Gomori (GMS) y el PAS (v. fig. 62.12 y cap. 60).

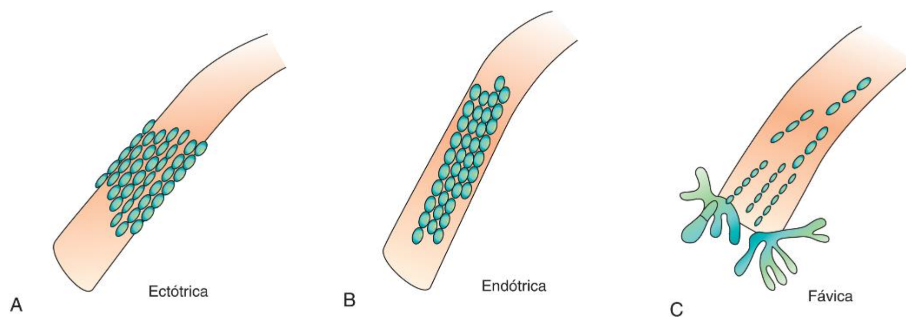


FIG. 62.11 Representación esquemática de infección ectótrica del cabello (A), infección endótrica del cabello (B) e infección fávica del cabello (C).

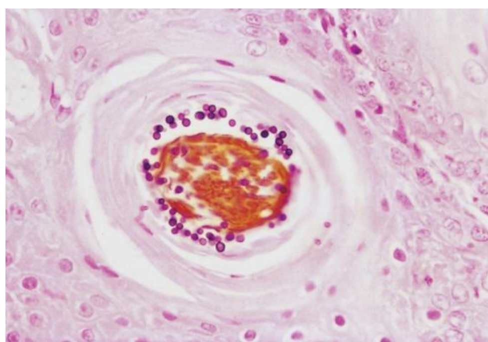


FIG. 62.12 Artroconidios que rodean el tallo de un cabello. Infección ectótrica del cabello producida por *Microsporum canis* (metenamina argéntica de Gomori y hematoxilina-eosina, ×160). (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases.* Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Ecología y epidemiología

Los dermatofitos se clasifican en tres categorías diferentes en función de cuál sea su hábitat natural (v. tabla 62.3): 1) **geófilos;** 2) **zoófilos**, y 3) **antropófilos.** Los dermatofitos geófilos viven en el suelo y son patógenos ocasionales de los animales y el ser humano. Los dermatofitos zoófilos suelen parasitar el pelo y la piel de los animales, aunque pueden transmitirse al ser humano. Por último, los dermatofitos antropófilos infectan generalmente al ser humano y se transmiten directa o indirectamente de una persona a otra. Esta clasificación resulta de utilidad en la elaboración del pronóstico de la enfermedad y subraya la importancia que reviste la identificación del agente etiológico de las dermatofitosis. Las especies dermatofíticas que se consideran antropófilas tienden a causar infecciones crónicas relativamente poco inflamatorias y de difícil curación. Por el contrario, los dermatofitos zoófilos y geófilos suelen provocar una llamativa reacción del huésped que origina lesiones con un elevado componente inflamatorio que responden bien al tratamiento. En algunos casos, la infección remite de manera espontánea.

Los dermatofitos presentan una distribución universal (v. tabla 62.3) y la infección se adquiere por transferencia de artroconidios o hifas, o de material queratinoso que contenga cualquiera de estos elementos, de un huésped infectado a otro huésped susceptible no infectado. Los dermatofitos son capaces de persistir en escamas de piel o cabello desprendido durante períodos prolongados y la infección puede contraerse por contacto directo o de forma indirecta a través de vectores pasivos. Los individuos de ambos sexos y cualquier edad son vulnerables a esta infección, aunque la tiña del cuero cabelludo es más prevalente en niños prepúberes, y la tiña inguinal y la tiña del pie afectan principalmente a hombres adultos. Aunque las dermatofitosis se registran en todo el planeta, especialmente en las regiones tropicales y subtropicales, la distribución geográfica y la virulencia en el ser humano difieren en cada especie de dermatofitos (v. tabla 62.3). Por ejemplo, la distribución de *T. concentricum,* agente etiológico de la *tinea imbricata,* se restringe a las islas del Pacífico Sur y Asia, mientras que *T. tonsurans* ha sustituido a *Microsporum audouinii* como principal causa de la tiña del cuero cabelludo en Estados Unidos. En general, las infecciones producidas por los dermatofitos son endémicas, si bien pueden alcanzar unas proporciones epidémicas en ciertas situaciones (p. ej., tiña del cuero cabelludo en escolares). De forma global, el complejo *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* son responsables de un 80-90% de las dermatofitosis.

Síndromes clínicos

Las dermatofitosis presentan diversas manifestaciones clínicas que dependen de factores como la especie de dermatofito implicada, el tamaño del inóculo, la localización anatómica del proceso y el estado inmunitario del huésped (casos clínicos 62.1 y 62.2). Cualquier manifestación de la enfermedad puede deberse a varias especies de dermatofitos, como se muestra en la tabla 62.1.

Caso clínico 62.1 Dermatofitosis en un paciente inmunodeprimido

Squeo y cols. (*J Am Acad Dermatol* 39:379-380, 1998) describieron el caso de un receptor de trasplante renal de 55 años con una onicomicosis y una tiña del pie crónica que consultó por presentar nódulos dolorosos en la cara medial del talón izquierdo. Posteriormente desarrolló pápulas y nódulos en el pie y la pantorrilla derechos. La biopsia cutánea mostró células redondeadas de pared gruesa positivas con el ácido peryódico de Schiff de 2-6 µm de diámetro en la dermis. El cultivo de la biopsia cutánea mostró *Trichophyton rubrum. T. rubrum* se ha descrito como patógeno invasivo en huéspedes inmunodeprimidos. La presentación clínica, la histopatología y el crecimiento inicial en el cultivo para hongos sugirieron en este caso *Blastomyces dermatitidis* como diagnóstico diferencial antes de identificar *T. rubrum.*

Caso clínico 62.2 Tiña del cuero cabelludo en una mujer adulta

Martin y Elewski (*J Am Acad Dermatol* 49:S177-S179, 2003) describieron el caso de una mujer de 87 años con antecedentes de 2 años de una erupción dolorosa pruriginosa y descamativa en el cuero cabelludo con caída del cabello. Los tratamientos previos por esta lesión habían incluido múltiples ciclos de antibioterapia sistémica y prednisona sin resultado. Cabe destacar dentro de sus antecedentes sociales que la paciente había adquirido recientemente varios gatos callejeros que vivían en su domicilio. En la exploración física se reconocieron numerosas pústulas en todo el cuero cabelludo con eritema difuso, formación de costras y descamación que llegaban al cuello. Se encontró una escasez extrema de cabello en el cuero cabelludo con adenopatías cervicales posteriores prominentes. No tenía punteado ungueal. La exploración con lámpara de Wood del cuero cabelludo fue negativa. Se obtuvo una muestra de biopsia y cultivos para hongos, bacterias y virus. En el cultivo de bacterias crecieron aisladas

bacterias del género *Enterococcus,* mientras que el cultivo vírico fue negativo. La muestra de biopsia del cuero cabelludo reveló una infección por dermatofitos de tipo endótrico. En el cultivo de hongos creció *Trichophyton tonsurans*. La paciente recibió tratamiento con griseofulvina y champú Selsun. Cuando la paciente acudió a revisión a las 2 semanas, el pelo había vuelto a crecer y la erupción pustulosa se había resuelto. Dada la rápida respuesta clínica y la presencia en el cultivo de *T. tonsurans,* se optó por mantener el tratamiento con griseofulvina durante 8 semanas. El cuero cabelludo volvió a crecer con normalidad sin alopecia permanente. En los adultos con alopecia se debe descartar la tiña del cuero cabelludo y realizar cultivos para hongos.

El modelo clásico de dermatofitosis corresponde a un modelo de tiña con un anillo de descamación inflamatoria con disminución de la inflamación hacia el centro de la lesión. Las tiñas de regiones cutáneas con pelo se manifiestan a menudo con placas circulares elevadas de alopecia con eritema y descamación (fig. 62.13) o en forma de pápulas, pústulas, vesículas o queriones (inflamación intensa que afecta al tallo del cabello) de distribución difusa (fig. 62.14). El cabello infectado por determinadas especies, como *M. canis, M. audouinii* y *T. schoenleinii,* suele emitir una fluorescencia amarillo-verdosa cuando se expone a la lámpara de Wood (v. tabla 62.2). Las infecciones de la piel lisa suelen manifestarse con máculas eritematosas descamativas que se expanden en sentido centrípeto creando una zona alopécica central. Las dermatofitosis del pie y la mano se complican con frecuencia por onicomicosis (fig. 62.15), en la que existe invasión y destrucción de la placa ungueal por parte del hongo. La onicomicosis (tiña de las uñas) se debe a la infección por diversas especies de dermatofitos (v. tabla 62.1) y se estima que afecta a alrededor de un 3% de la población en la mayoría de los países de clima templado. La enfermedad suele presentarse más en adultos y las uñas del pie se ven afectadas con mayor frecuencia que las de la mano. La infección suele ser crónica y provoca engrosamiento, alteración de la coloración, elevación, aumento de la fragilidad y deformación de las uñas (v. fig. 62.15). *T. rubrum* representa el agente etiológico más frecuente en casi todos los países. En los pacientes con sida se ha descrito una forma de progresión rápida de la onicomicosis que se inicia en el pliegue ungueal proximal y afecta a las porciones superior y laterales de la uña.

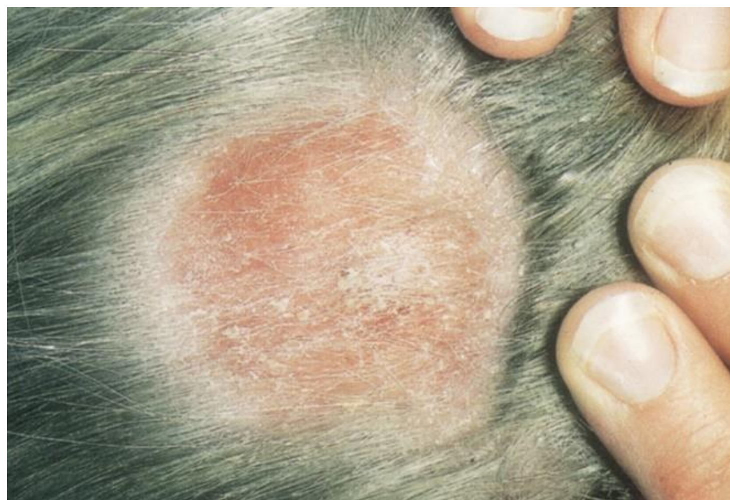


FIG. 62.13 Tiña del cuero cabelludo causada por *Microsporum canis*. (De Hay, R.J., 2003. Cutaneous and subcutaneous mycoses. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. [eds.]. *Clinical Mycology.* Churchill Livingstone, New York.)



FIG. 62.14 Tiña de la barba causada por *Trichophyton verrucosum*. (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections.* American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)



FIG. 62.15 Onicomicosis causada por *Trichophyton rubrum*. (De Hay, R.J., 2003. Cutaneous and subcutaneous mycoses. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. [eds.], *Clinical Mycology*. Churchill Livingstone, New York.)

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de las dermatofitosis se basa en la demostración de la presencia de hifas fúngicas mediante microscopia directa de muestras de piel, cabello o uñas y el aislamiento *in vitro* de los microorganismos. Las muestras se tratan con una gota de KOH al 10-20% en un portaobjetos y se examinan al microscopio. Se pueden observar hifas filamentosas hialinas características de los dermatofitos en las muestras de raspado de piel y uñas y de cabello. El blanco de calcoflúor se ha empleado para examinar muestras en busca de elementos fúngicos y se ha asociado a unos resultados excelentes.

Los cultivos son útiles y se practican mediante la introducción de raspados de piel, cabello o uñas de las áreas afectadas en medios micológicos estándar, como agar de Sabouraud, con o sin antibióticos, o medio de prueba para el aislamiento de dermatofitos. Las colonias se visualizan tras un período de incubación de entre 7 y 28 días. El aspecto macroscópico y microscópico de las colonias y las necesidades nutricionales se integran en el proceso de identificación. Más recientemente se han empleado métodos moleculares y proteómicos con el fin de que sean medios rápidos y específicos para identificar las cepas inusuales que son difíciles de identificar con los enfoques fenotípicos convencionales.

Tratamiento

Las infecciones dermatofíticas de carácter localizado que no afectan al cabello ni a las uñas se tratan generalmente de forma eficaz mediante agentes tópicos; las restantes infecciones requieren un tratamiento por vía oral. Entre los agentes tópicos se encuentran los azoles (miconazol, clotrimazol, econazol, tioconazol e itraconazol), la terbinafina y la haloprogina. La pomada de Whitfield (ácidos benzoico y salicílico) es una alternativa óptima frente a las dermatofitosis, aunque la respuesta al tratamiento suele ser más lenta que la observada en el caso de otros fármacos con actividad antimicótica específica.

Como fármacos antifúngicos orales con actividad sistémica frente a los dermatofitos, cabe citar la griseofulvina, el itraconazol, el fluconazol y la terbinafina. Los azoles y la terbinafina actúan con mayor rapidez y presentan un espectro de actividad más amplio que la griseofulvina, en especial en el tratamiento de la onicomicosis.

Onicomicosis causada por hongos no dermatofíticos

Algunos hongos miceliales no dermatofíticos, así como especies del género *Candida*, se han asociado a infecciones ungueales (v. tabla 62.1), como *Scopulariopsis brevicaulis, Neoscytalidium dimidiatum, Scytalidium hyalinum* y otros hongos pertenecientes a los géneros *Aspergillus, Fusarium* y *Candida*. Entre ellos, *S. brevicaulis* y los géneros *Neoscytalidium* y *Scytalidium* son patógenos ungueales bien conocidos. No cabe duda de la capacidad de producción de patología ungueal de los hongos restantes; sin embargo, la interpretación de los cultivos de muestras de uñas de estos microorganismos debe efectuarse de forma cautelosa, puesto que pueden representar la mera colonización saprofítica de material ungueal anómalo. Los criterios empleados para determinar la función etiológica de estos hongos engloban su aislamiento en múltiples ocasiones y la presencia de hifas anómalas o estructuras conidiales en el examen microscópico del material ungueal.

El tratamiento de las infecciones por *S. brevicaulis, N. dimidiatum* y *S. hyalinum* reviste una notoria dificultad, ya que estas especies no son sensibles a ningún fármaco antifúngico. La extirpación quirúrgica parcial de las uñas infectadas, junto con la administración de itraconazol o terbinafina por vía oral o un tratamiento intensivo con solución para uñas a base de amorolfina al 5% o pomada de Whitfield, puede lograr una respuesta clínica.

Bibliografía

Borman AM, Summerbell RC. *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*, and agents of superficial mycoses. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Chandler FW, Watts JC. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. Chicago: American Society for Clinical Pathology Press; 1987.

Ghannoum MA, Isham NC. Dermatophytes and dermatophytoses. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 2009.

Mendoza N, et al. Cutaneous and subcutaneous mycoses. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 2009.

Procop GW, Pritt BS. *Pathology of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Estudio de un caso y preguntas

Una lactante de 6 meses de edad desarrolló un exantema anular con descamación y bordes elevados en la región lateral de la cara y el cuello.

1. ¿Cuál de las siguientes exposiciones probablemente sea responsable de esta infección?

1. ¿Cuál de las siguientes exposiciones probablemente sea responsable de esta infección?

a. Contacto con su manta favorita.
b. Acurrucarse con el gato de la familia.
c. Jugar en el arenero del exterior.
d. Contacto con un jabón «seguro para niños».

2. ¿Cuál de los siguientes es el probable microorganismo causal de la infección?

a. *M. canis*.
b. *M. audouinii*.
c. *Candida albicans*.
d. *T. tonsurans*.

3. ¿Cómo haría usted el diagnóstico?

a. Estudio microscópico de un raspado cutáneo tratado con KOH.
b. Serología.
c. Biopsia cutánea teñida con GMS.
d. Hemocultivo.

63: Micosis subcutáneas

Una «ecoturista» de 40 años realizó un largo viaje por la selva de Costa Rica. Durante sus vacaciones acampó, trepó a árboles, vadeó riachuelos, caminó a través de fango y soportó lluvias torrenciales. Perdió los zapatos alrededor de 2 semanas después del comienzo de su aventura y continuó caminando descalza durante otras tantas semanas. En esta última etapa sufrió pequeños cortes y abrasiones en ambos pies. Aproximadamente 6 meses después de regresar a su domicilio, en el medio oeste de Estados Unidos, observó la presencia de una ligera tumefacción en el pie derecho, sin dolor ni inflamación ni secreción, por lo que decidió acudir a consulta.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de este proceso?
2. ¿Qué tipos de hongos podrían haber causado esta infección?
3. ¿Cómo elaboraría usted el diagnóstico de este caso?
4. ¿Qué alternativas terapéuticas existen y qué probabilidad de éxito tiene cada una de ellas?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente relevantes

Esporotricosis *(Sporothrix schenckii)*

Palabras clave

Pinchazos de espinas, enfermedad del manipulador de rosas, esfagno (musgo), nódulos linfocutáneos.

Biología, virulencia y enfermedad

- Hongo térmicamente dimórfico; crece como un moho a temperatura ambiente (p. ej., 25 °C) y como levadura pleomórfica a 37 °C y en el tejido.
- La infección es crónica; lesiones nodulares y ulceradas que se desarrollan a lo largo de los vasos linfáticos que drenan el foco de inoculación primario.

Epidemiología

- Esporádico, más frecuente en los climas más cálidos: Japón, Norteamérica y Sudamérica.
- Brotes relacionados con trabajos forestales, minería y jardinería.
- La infección clásica se asocia a la inoculación traumática de suelo, vegetales o materia orgánica contaminada con hongos.
- Transmisión zoonótica observada en cazadores de armadillos y asociada a gatos infectados.

Diagnóstico

- Infección subcutánea con propagación linfangítica.
- Para establecer el diagnóstico definitivo se requiere cultivo de pus o tejido infectado.
- En el tejido, el microorganismo aparece como una levadura pleomórfica en gemación.

Tratamiento, prevención y control

- Tratamiento clásico: yoduro de potasio oral en solución saturada.
- Itraconazol: tratamiento de elección, seguro y eficaz.
- Alternativas: terbinafina, fluconazol, posaconazol.
- La aplicación de calor local se ha mostrado eficaz.

Micetoma eumicótico (géneros *Phaeoacremonium, Curvularia, Fusarium, Madurella, Mediacopsis, Nigrograna, Trematosphaeria, Exophiala, Falciformispora y Scedosporium*)

Palabras clave

Granos, fístulas, dematiácea, subcutáneo, micetoma.

Biología, virulencia y enfermedad

- Causado por una amplia gama de hongos verdaderos (en contraposición a los micetomas actinomicóticos, que se deben a bacterias).
- Procesos infecciosos granulomatosos crónicos y localizados que afectan a tejidos cutáneos y subcutáneos.
- Nódulo subcutáneo indoloro; crece lentamente, pero aumenta progresivamente de tamaño.
- La propagación local puede alterar los planos tisulares, y destruye músculos, fascias y hueso.
- La diseminación hematógena o linfática es infrecuente.

Epidemiología

- Principalmente en regiones tropicales con precipitaciones escasas; más frecuente en África e India.
- Implantación traumática en zonas corporales afectadas; es más frecuente en el pie y la mano; también pueden verse afectados la espalda, los hombros y la pared torácica.
- Afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres.
- Los patógenos etiológicos varían de un país a otro.
- Los micetomas no son contagiosos.

Diagnóstico

- Demostración macroscópica de granos o gránulos en los trayectos fistulosos; también puede verse en la biopsia tisular.
- Examen microscópico de los gránulos.
- Suele ser necesario el cultivo para identificar el microorganismo.

Tratamiento, prevención y control

- Normalmente insatisfactorio; respuesta deficiente a la mayoría de los antifúngicos.
- El tratamiento antifúngico específico puede desacelerar la progresión: terbinafina, voriconazol, posaconazol.
- La resección local suele ser ineficaz; la amputación es el único tratamiento definitivo.

Entomoftoromicosis (*Conidiobolus coronatus y Basidiobolus ranarum*)

Palabras clave

Entomoftoromicosis, subcutánea, Splendore-Hoeppli, mucormicótico.

Biología, virulencia y enfermedad

- Entomoftoromicosis subcutánea causada por Mucormycetes del orden Entomophthorales: *Conidiobolus coronatus, Basidiobolus ranarum.*
- Forma subcutánea crónica de mucormicosis.
- Se produce esporádicamente como resultado de la implantación subcutánea o de la inhalación del hongo presente en los residuos vegetales.
- *B. ranarum:* la infección se manifiesta en forma de masas móviles elásticas con forma de disco localizadas en el hombro, la pelvis, las caderas y los muslos; pueden adquirir un tamaño bastante grande y ulcerarse.
- *C. coronatus:* limitado a la región rinofacial; la deformidad facial puede ser bastante llamativa.
- No hay invasión vascular; la diseminación o la afectación de estructuras profundas es infrecuente.

Epidemiología

- Pueden verse los dos tipos en África e India.
- Ambos hongos son saprofitos presentes en las hojas y los restos de las plantas.
- Enfermedades infrecuentes sin factores predisponentes conocidos.
- *B. ranarum:* la infección se produce tras la implantación traumática del hongo en los tejidos subcutáneos de los muslos, las nalgas y el tronco; se da fundamentalmente en niños y la proporción hombre/mujer es 3:1.
- *C. coronatus:* la infección se produce tras la inhalación de esporas del hongo, con la invasión consiguiente de los tejidos de la cavidad nasal, los senos paranasales y tejidos blandos faciales; se observa predominantemente en adultos jóvenes; la proporción hombre/mujer es 10:1.

Diagnóstico

- El diagnóstico clínico suele ser evidente y se basa en el aspecto físico macroscópico.
- Ambos tipos de entomoftoromicosis subcutánea requieren biopsia para su diagnóstico definitivo.

Tratamiento, prevención y control

- Ambas infecciones deben tratarse con itraconazol; puede usarse yoduro de potasio oral en solución saturada.
- En el caso de infección por *C. coronatus,* en ocasiones es necesaria la cirugía reconstructiva facial.

Un gran número de patógenos fúngicos produce lesiones subcutáneas que forman parte de su proceso patológico; sin embargo, algunos hongos suelen introducirse de forma traumática en la piel y tienden a afectar a las capas profundas de la dermis, el tejido subcutáneo y el hueso. Aunque en última instancia pueden cursar con lesiones en la superficie cutánea, rara vez se diseminan a órganos distantes. En general, la evolución clínica de estas micosis es crónica e insidiosa, y las infecciones establecidas son resistentes a casi todos los tratamientos antifúngicos. Las principales micosis subcutáneas son la esporotricosis linfocutánea, la cromoblastomicosis, el micetoma eumicótico, la zigomicosis (entomoftoromicosis) subcutánea y la feohifomicosis subcutánea. En el capítulo 66 se describen por separado otros dos procesos fúngicos o seudofúngicos subcutáneos, la lobomicosis y la rinosporidiosis.

Las micosis subcutáneas son síndromes clínicos de diversas etiologías fúngicas (tabla 63.1). Generalmente se considera que el potencial patógeno de los hongos causantes de las micosis subcutáneas es bajo; estos microorganismos se aíslan con frecuencia en el suelo, la madera o la vegetación en descomposición. En su mayor parte, la exposición es profesional o está relacionada con aficiones (p. ej., jardinería, recogida de leña). Los pacientes infectados no suelen presentar ninguna deficiencia inmunológica subyacente.

Tabla 63.1

Hongos implicados con frecuencia en las micosis subcutáneas

Enfermedad	Agente(s) etiológico(s)	Morfología típica en tejidos	Reacción habitual del huésped
Esporotricosis	*Sporothrix schenckii* *S. brasiliensis* *S. globosa* y *S. luriei*	Levaduras pleomorfas, esféricas, ovaladas o en forma de puro, diámetro de 2-10 µm con yemas solitarias o múltiples (infrecuentes) Véase la figura 63.3	Un material mixto granulomatoso y supurativo de Splendore-Hoeppli rodea al hongo (cuerpo asteroide) Véase la figura 63.4
Cromoblastomicosis	*Cladophialophora (Cladosporium) carrionii* *Fonsecaea pedrosoi* *Phialophora verrucosa* Género *Rhinocladiella* Género *Exophiala*	Grandes células muriformes esféricas de pared gruesa, de diámetro de 6-12 µm y color marrón (cuerpos escleróticos) con tabiques a lo largo de uno o dos planos; pueden existir hifas pigmentadas Véase la figura 63.6	Mixta granulomatosa y supurativa Hiperplasia seudoepiteliomatosa
Micetoma eumicótico	Género *Phaeoacremonium* Género *Fusarium* *Aspergillus nidulans* Género *Scedosporium* Género *Madurella* *Exophiala jeanselmei,* entre otros	Gránulos, de diámetro comprendido entre 0,2 y varios milímetros, formados por hifas tabicadas hialinas (gránulos pálidos) o dematiáceas (gránulos oscuros) anchas (2-6 µm) que se ramifican y forman clamidoconidios	Supurativa con abundantes abscesos, fibrosis y fístulas; material de Splendore-Hoeppli
Entomoftoromicosis subcutánea	*Basidiobolus ranarum* *Conidiobolus coronatus*	Fragmentos cortos de hifas teñidos débilmente, diámetro de 6-25 µm, lados no paralelos, paucitabicados, ramificaciones aleatorias Véase la figura 63.10	Abscesos eosinófilos y tejido de granulación; material de Splendore-Hoeppli alrededor de las hifas
Feohifomicosis subcutánea	*Exophiala jeanselmei* *E. dermatitidis* Género *Alternaria* Género *Chaetomium* Género *Curvularia* Género *Phialophora,* entre otros	Hifas pigmentadas (marrones), diámetro de 2-6 µm, con o sin ramificaciones; a menudo presentan constricciones en los tabiques prominentes; pueden existir células levaduriformes y clamidoconidios Véase la figura 63.11	Granulomas subcutáneos quísticos o sólidos; la epidermis suprayacente rara vez se ve afectada

Modificada de Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections.* American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.

Esporotricosis linfocutánea

La esporotricosis linfocutánea está causada por *Sporothrix schenckii,* un hongo dimórfico ubicuo en el suelo y la vegetación en descomposición. Estudios moleculares recientes han demostrado que *S. schenckii sensu lato* es un complejo de numerosas especies filogenéticas. Aparte de *S. schenckii sensu stricto*, las especies *S. brasiliensis*, *S. globosa* y *S. luriei* también están implicadas en la esporotricosis humana. *S. brasiliensis* es muy virulento y ha causado epidemias importantes en Brasil; la transmisión se produce particularmente a través de gatos callejeros. *S. globosa* parece menos agresivo y su prevalencia se centra sobre todo en Asia, e infecta normalmente a los niños, si bien se han mencionado algunos casos en el continente americano. *S. luriei* es una especie infrecuente que solamente se ha detectado en Sudáfrica, India e Italia.

La infección por el género *Sporothrix* es crónica y se caracteriza por la aparición de lesiones nodulares y ulceradas a lo largo de los vasos linfáticos que drenan el punto primario de inoculación (fig. 63.1). La diseminación a otras localizaciones, como los huesos, los ojos, los pulmones y el sistema nervioso central, es muy infrecuente (<1% de todos los casos) y no se incluye en este capítulo. A temperatura ambiente, el género *Sporothrix* crece en forma de un hongo micelial (fig. 63.2) y a 37 °C y en tejidos se desarrolla como una levadura pleomorfa (fig. 63.3; v. tabla 63.1).



FIG. 63.1 Forma linfocutánea clásica de la esporotricosis en la que se observa una cadena de nódulos subcutáneos a lo largo de las vías linfáticas de drenaje del brazo. (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)

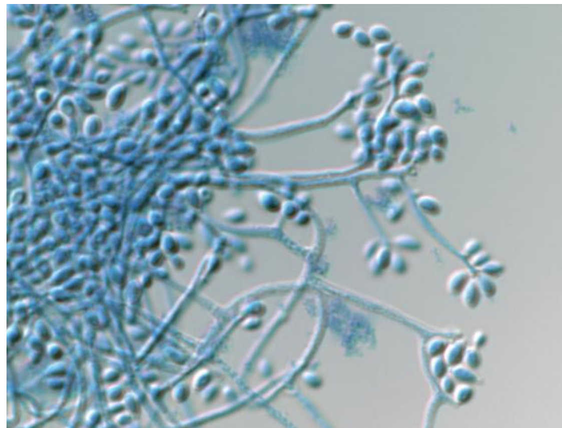


FIG. 63.2 Fase micelial de *Sporothrix schenckii*.

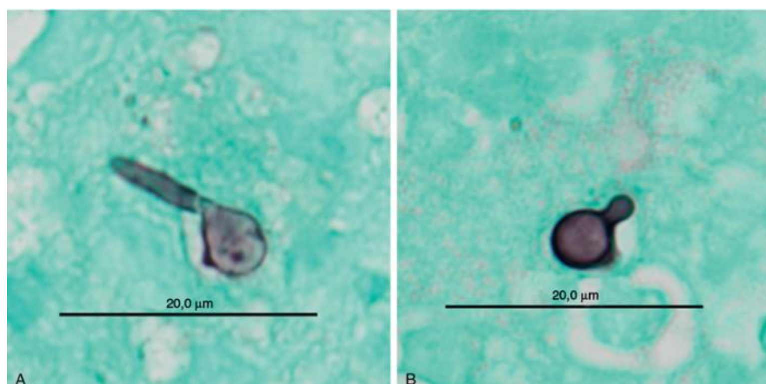


FIG. 63.3 (A y B) Biopsia pulmonar de una esporotricosis diseminada. La levadura de (A) tiene un brote largo con forma de puro (tinción de metenamina argéntica de Gomori). (De Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. [eds.], 2009. *Clinical Mycology*. Churchill Livingstone, London, UK.)

Morfología

Los miembros del complejo *S. schenckii* presentan dimorfismo térmico. Los cultivos de las formas miceliales proliferan con rapidez y poseen una superficie membranosa arrugada que gradualmente adopta una coloración marrón, tostada o negruzca. A nivel microscópico, la forma micelial se compone de hifas tabicadas hialinas y estrechas que producen un gran número de conidios ovalados (2 × 3 µm a 3 × 6 µm) situados en unos delicados esterigmas u organizadas en una roseta o una formación de «pétalos de margarita» sobre los conidióforos (v. fig. 63.2). La fase de levadura está formada por células levaduriformes esféricas, ovaladas o alargadas (en forma de «puro»), con un diámetro comprendido entre 2 y 10 µm, y yemas únicas o (rara vez) múltiples (v. tabla 63.1 y fig. 63.3). Aunque esta es la «fase tisular» de *Sporothrix,* en raras ocasiones se observan formas de levadura en el estudio histopatológico del tejido.

Epidemiología

Generalmente, la esporotricosis es una enfermedad esporádica cuya frecuencia es mayor en los climas más templados. En la actualidad, las principales zonas conocidas de endemicidad corresponden a Japón, Norteamérica y Sudamérica, especialmente México, Brasil, Uruguay, Perú y Colombia. Se han descrito algunos brotes de la infección vinculados a actividades forestales, mineras y de jardinería. La infección clásica se asocia a la inoculación traumática de tierra, vegetales o materia orgánica contaminados por el hongo. La transmisión zoonótica se ha relacionado con actividades de caza del armadillo, y *S. brasiliensis* se transmite por las mordeduras o los arañazos de gatos callejeros, a los que se considera huéspedes primarios de este hongo. Entre 1998 y 2001 se dio un brote (178 pacientes) de esporotricosis transmitida por gatos causada por *S. brasiliensis* en Río de Janeiro, Brasil.

Síndromes clínicos

La esporotricosis linfangítica se desarrolla habitualmente tras un traumatismo local en una extremidad (caso clínico 63.1). El lugar inicial de la infección adopta el aspecto de un nódulo pequeño, que puede ulcerarse. Alrededor de 2 semanas después de la aparición de la lesión inicial se forman nódulos linfáticos secundarios que se componen de una cadena lineal de nódulos subcutáneos indoloros que se extienden en sentido proximal a lo largo de la trayectoria del drenaje linfático de la lesión primaria (v. fig. 63.1). Con el paso del tiempo, los nódulos se ulceran y secretan pus. Las lesiones cutáneas primarias pueden mantenerse «fijas» sin diseminación linfangítica. Desde el punto de vista clínico, las lesiones son nodulares, verrugosas o ulceradas, y en general son similares a un proceso neoplásico, como un carcinoma epidermoide. Es preciso descartar también otras causas infecciosas de lesiones linfangíticas y ulcerosas, como las infecciones por micobacterias y nocardias.

Caso clínico 63.1 Esporotricosis

Haddad y cols. (*Med Mycol* 40:425-427, 2002) describieron un caso de esporotricosis linfangítica tras una lesión con una espina de pescado. El paciente era un pescador de 18 años residente en una zona rural del estado de São Paulo que se lesionó el tercer dedo de la mano izquierda con las espinas dorsales de un pez que capturó mientras trabajaba. Posteriormente el paciente presentó edema, ulceración, dolor y secreción purulenta alrededor de la zona lesionada. El médico de cabecera interpretó la lesión como un proceso piógeno bacteriano y le recetó un ciclo de tetraciclina oral durante 7 días. No se observó mejoría alguna y se cambió el tratamiento por cefalexina, con resultados parecidos.

A la exploración a los 15 días del accidente, el paciente tenía una úlcera supurada con nódulos en el dorso de la mano y el brazo izquierdo que formaba un patrón linfangítico nodular ascendente. Los diagnósticos que se plantearon fueron esporotricosis linfangítica localizada, leishmaniasis esporotricótica y micobacteriosis atípica *(Mycobacterium marinum).* El estudio histológico de la lesión mostró un patrón de inflamación granulomatoso crónico ulcerado, con microabscesos intraepidérmicos. No se identificaron bacilos ácido-alcohol resistentes ni hongos. El cultivo de la biopsia en medio de agar de Sabouraud mostró un hongo caracterizado por hifas delgadas tabicadas con conidios organizados en forma de roseta en el extremo de los conidióforos, compatible con *Sporothrix schenckii.* La reacción intradérmica frente a esporotriquina también fue positiva. El paciente recibió tratamiento con yoduro de potasio oral y el cuadro se resolvió tras 2 meses de tratamiento.

La presentación clínica de este caso es típica de esporotricosis, pero la fuente de la infección (espina de pescado) es rara. A pesar de la mayor incidencia de infecciones por *M. marinum* entre los marineros y los trabajadores de acuarios, se debe pensar en la esporotricosis cuando estos trabajadores muestren lesiones con un patrón linfangítico ascendente tras haberse lesionado mientras manipulaban pescado.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico definitivo suele requerir el cultivo de pus o tejido infectado. El género *Sporothrix* crece en diversos medios micológicos tras un período de incubación de 2 a 5 días y se desarrolla como una levadura de gemación a 35 °C o una forma micelial a 25 °C (v. figs. 63.2 y 63.3). La confirmación de laboratorio se logra mediante la conversión de la forma micelial en la forma en fase de levadura mediante el subcultivo a 37 °C o bien a través de la prueba inmunológica de exoantígenos. En los tejidos, el microorganismo se desarrolla como una levadura pleomorfa de gemación de tamaño comprendido entre 2 y 10 µm (v. fig. 63.3), la cual se observa de forma muy infrecuente en las lesiones humanas. El aspecto del material de **Splendore-Hoeppli** eosinofílico que rodea a las células en fase de levadura (cuerpo asteroide) puede resultar de utilidad (fig. 63.4), aunque también se da en otros tipos de infección (v. tabla 63.1). Se ha comercializado una prueba serológica, si bien rara vez se usa en el diagnóstico de la esporotricosis.

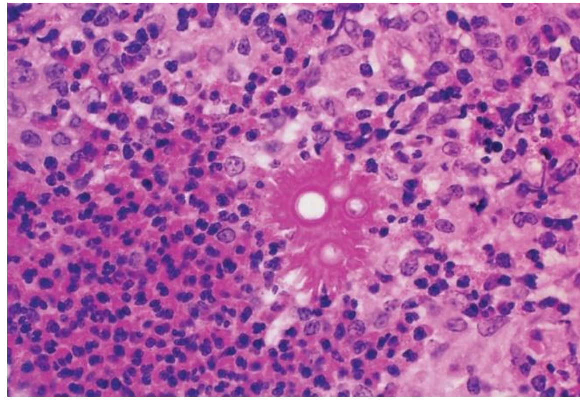


FIG. 63.4 Cuerpo asteroide en un caso de esporotricosis. Las células levaduriformes esféricas están rodeadas de material de Splendore-Hoeppli (hematoxilina-eosina, ×160). (De Connor, D.H., Chandler, F.W., Schwartz. D.A., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Tratamiento

El tratamiento clásico de la esporotricosis linfocutánea consiste en la administración de yoduro de potasio en solución saturada. La eficacia y el bajo coste de este fármaco lo convierten en una opción conveniente, especialmente en los países en vías de desarrollo; no obstante, ha de administrarse a diario a lo largo de 3 o 4 semanas y produce efectos secundarios (como náuseas, hipertrofia de glándulas salivales) con cierta frecuencia. Se ha demostrado que el itraconazol es una alternativa segura y muy eficaz a dosis bajas, por lo que actualmente constituye el tratamiento de elección. A los pacientes que no responden se les pueden pautar dosis más altas de itraconazol, terbinafina o yoduro de potasio. A los pacientes que no toleran este tratamiento se les puede administrar fluconazol o posaconazol. Aunque es rara, la remisión espontánea se describió en 13 de los 178 casos registrados en Brasil. La aplicación local de calor también ha demostrado ser eficaz.

Cromoblastomicosis

La cromoblastomicosis (cromomicosis) es una infección fúngica crónica que afecta a la piel y los tejidos subcutáneos y se caracteriza por el desarrollo de nódulos o placas verrugosas de crecimiento lento (fig. 63.5). La cromoblastomicosis es más prevalente en los trópicos, en los que el ambiente templado húmedo y la costumbre de no utilizar calzado ni ropa protectora predisponen a la inoculación directa con tierra o materia orgánica infectada. Los microorganismos que se asocian más a menudo a la cromoblastomicosis son hongos pigmentados (dematiáceos) pertenecientes a los géneros *Fonsecaea, Exophiala, Cladosporium, Cladophialophora, Rhinocladiella* y *Phialophora* (v. tabla 63.1).



FIG. 63.5 Cromoblastomicosis del pie y la pierna. (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Morfología

Los hongos responsables de la cromoblastomicosis son hongos miceliales dematiáceos (con pigmentación natural) y la mayoría de ellos son capaces de producir diversas formas cuando se cultivan *in vitro*. Por ejemplo, las especies del género *Exophiala* pueden crecer como formas miceliales y generar células portadoras de conidios denominados **anélidas** y como células levaduriformes en las colonias recién aisladas. Aunque la forma básica de estos microorganismos es un hongo micelial tabicado pigmentado, los distintos mecanismos de esporulación producidos en cultivo dificultan su identificación específica. Para su identificación específica puede ser necesario el análisis de la secuencia de ácidos nucleicos.

En contraposición a la diversidad morfológica observada en los cultivos, los hongos causantes de cromoblastomicosis forman en los tejidos células muriformes (es decir, cuerpos escleróticos, **cuerpos de Medlar**) de color marrón castaño como consecuencia de la melanina presente en sus paredes celulares (fig. 63.6; v. tabla 63.1). Las células muriformes se dividen por tabicación interna y aparecen como células con líneas verticales y horizontales en un mismo plano o en diferentes planos (v. fig. 63.6). Junto con las células muriformes, pueden aparecer hifas pigmentadas. Las células fúngicas pueden hallarse en forma libre en el tejido, pero la mayoría de las veces se encuentran en el interior de macrófagos o células gigantes.

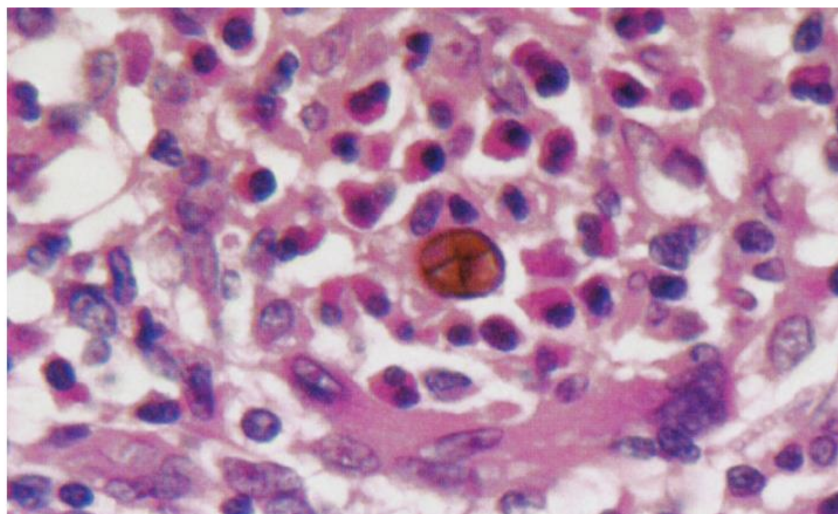


FIG. 63.6 Célula muriforme de color marrón, o cuerpo de Medlar, de la cromoblastomicosis (hematoxilina-eosina, ×250). (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases.* Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Epidemiología

Por lo general, la cromoblastomicosis afecta a personas que trabajan en zonas rurales de las regiones tropicales. Los agentes etiológicos crecen en las plantas leñosas y el suelo. La mayoría de las infecciones se dan en hombres y afectan a las piernas y los brazos, posiblemente como consecuencia de una exposición profesional. Otras localizaciones corporales son los hombros, el cuello, el tronco, las nalgas, la cara y las orejas. Tres especies micóticas del orden Chaetothyriales son responsables de la práctica totalidad de los casos de cromoblastomicosis: *C. carrionii, F. pedrosoi* y *P. verrucosa*.

Algunos factores climáticos locales pueden influir en la distribución de las distintas infecciones y los agentes etiológicos. Por ejemplo, las infecciones causadas por *F. pedrosoi* en Madagascar se observan en zonas con altas precipitaciones (200-300 cm anuales), mientras que las causadas por *C. carrionii* en esa misma isla se dan en áreas de escasas precipitaciones (50-60 cm anuales). En el continente americano, *F. pedrosoi* representa el principal microorganismo implicado en las cromoblastomicosis y sus lesiones suelen afectar a las extremidades inferiores. Por el contrario, el agente etiológico más frecuente en Australia es *C. carrionii*, y las lesiones se localizan la mayoría de las veces en las extremidades superiores, especialmente en las manos. Las infecciones por *P. verrucosa* aparecen sobre todo en zonas con climas tropicales, mientras que *R. aquaspersa* es un microorganismo inusual de cromoblastomicosis en Latinoamérica. No se ha descrito la transmisión horizontal en el ser humano de los microorganismos de la cromoblastomicosis.

Síndromes clínicos

La cromoblastomicosis tiende a ser una entidad pruriginosa, progresiva, indolente, crónica y resistente al tratamiento (caso clínico 63.2). En la mayoría de los casos, los pacientes no consultan hasta que la infección está bien establecida. La enfermedad se manifiesta con pequeñas pápulas verrugosas cuyo tamaño aumenta lentamente. Se han descrito varias variantes morfológicas de la enfermedad que comprenden desde lesiones verrugosas hasta placas aplanadas. Las infecciones establecidas se manifiestan con grandes proliferaciones verrugosas semejantes a una coliflor que suelen agruparse en una misma región (v. fig. 63.5). Pueden formarse lesiones secundarias debidas a la autoinoculación. A menudo las lesiones tipo placa desarrollan una cicatriz central conforme aumenta su tamaño. Pueden darse procesos de ulceración y formación de quistes. Las lesiones de gran tamaño son hiperqueratósicas y la extremidad está muy distorsionada debido a la fibrosis y el linfedema secundario (v. fig. 63.5). El individuo puede contraer una infección bacteriana secundaria que contribuye a la linfadenitis regional, la linfangiectasia y la elefantiasis final.

Caso clínico 63.2 Cromoblastomicosis

Marques y cols. (*Med Mycol* 42:261-265, 2004) describieron el caso de un granjero brasileño de 52 años que consultó por lesiones cutáneas oscuras pruriginosas. El problema había surgido 2 años antes y había progresado lentamente desde ese momento. El paciente no refería traumatismos previos, pero recordaba una picadura de insecto en el brazo izquierdo. Inicialmente, la lesión se había originado a este nivel en forma de una pápula pequeña eritematosa y elevada. Posteriormente, el paciente presentó un nuevo brote de lesiones en la pierna izquierda y, de forma más reciente, en la frente y la mitad izquierda de la cara. La exploración física mostró lesiones extensas en forma de placas descamativas en distintos lugares de la cara, la pierna y el brazo. El estudio directo de las biopsias de las lesiones con KOH mostró numerosas células escleróticas redondeadas pigmentadas y con división bilateral (cuerpos de Medlar), lo que confirmaba el diagnóstico de cromoblastomicosis. Los cultivos de las biopsias mostraron un hongo muy pigmentado, que se pudo identificar por la formación característica de conidios como *Rhinocladiella aquaspersa*. Las lesiones mejoraron con ketoconazol y se redujo el prurito. Por desgracia no se pudo continuar el seguimiento del paciente. La cromoblastomicosis por *R. aquaspersa* es relativamente infrecuente. Además, este caso es poco común porque las lesiones se dispersaron por tres regiones anatómicas distintas. La afectación de la cara es muy rara.

Diagnóstico de laboratorio

Las manifestaciones clínicas (v. fig. 63.5), los hallazgos anatomopatológicos de células muriformes marrones (v. fig. 63.6) y el aislamiento en cultivo de uno de los hongos implicados en esta infección (v. tabla 63.1) permiten confirmar el diagnóstico. Las muestras por raspado obtenidas a partir de la superficie de lesiones verrugosas con pequeños puntos oscuros pueden revelar las células características cuando se tratan con hidróxido de potasio (KOH) al 20%. Las muestras de biopsia sometidas a la tinción de hematoxilina-eosina (H-E) (v. cap. 60) también ponen de manifiesto la presencia del microorganismo en la epidermis o microabscesos que contienen macrófagos y células gigantes. La reacción inflamatoria es supurativa y granulomatosa, y se observa fibrosis dérmica e **hiperplasia seudoepiteliomatosa.** Los microorganismos se cultivan con facilidad a partir de las lesiones, aunque su identificación puede entrañar algunas dificultades. No se ha comercializado ninguna prueba serológica para la cromoblastomicosis.

Tratamiento

Con frecuencia el tratamiento con antifúngicos específicos carece de eficacia debido al avanzado estado de la infección en el momento de la presentación. El itraconazol y la terbinafina parecen constituir los fármacos más eficaces. Más recientemente se ha empleado el posaconazol, con resultados modestos. Estos fármacos se combinan a menudo con flucitosina en los casos refractarios. Se ha tratado de reducir las lesiones de mayor tamaño mediante la aplicación de calor o crioterapia antes de la administración de antifúngicos con el propósito de mejorar la respuesta. La cirugía no está indicada debido al riesgo de recidivas en la cicatriz. Las lesiones de larga duración pueden presentar un carcinoma epidermoide, por lo que es preciso practicar una biopsia de cualquier lesión con áreas atípicas o proliferaciones carnosas para descartar esta complicación.

Micetoma eumicótico

Los micetomas eumicóticos se deben a la infección por un hongo verdadero, a diferencia de los micetomas actinomicóticos, que están causados por actinomicetos aerobios (bacterias). Esta sección se ocupará exclusivamente de los micetomas eumicóticos.

Al igual que sucede en la cromoblastomicosis, la mayoría de los micetomas eumicóticos se registran en las regiones tropicales. Desde el punto de vista clínico, un micetoma se define como un proceso infeccioso granulomatoso crónico localizado que afecta a tejidos cutáneos y subcutáneos. Se caracteriza por la formación de numerosos granulomas y abscesos, los cuales contienen grandes agregados de hifas fúngicas conocidos como **gránulos** o **granos.** Estos granos albergan células que presentan unas llamativas modificaciones de sus estructuras internas y externas, desde reduplicaciones de la pared celular hasta la formación de una matriz extracelular que actúa como cemento. Los abscesos drenan al exterior a través de la piel y con frecuencia expulsan gránulos. El proceso puede ser bastante amplio y deformador, y conlleva la destrucción de músculo, fascias y hueso. Los hongos responsables de los micetomas eumicóticos conforman un grupo muy diverso; pertenecen a géneros como *Phaeoacremonium, Curvularia, Fusarium, Madurella, Mediacopsis, Nigrograna, Trematosphaeria, Exophiala, Falciformispora* y *Scedosporium/Pseudallescheria* (v. tabla 63.1).

Morfología

Los gránulos de los micetomas eumicóticos están formados por hifas fúngicas tabicadas con una anchura de 2 a 6 µm (o más); son dematiáceos (granos negros) o hialinos (granos pálidos o blancos), dependiendo de cuál sea el agente etiológico de la enfermedad (fig. 63.7). Con frecuencia las hifas están distorsionadas y adoptan morfologías y tamaños singulares. A menudo se observa la presencia de grandes clamidoconidios esféricos de pared gruesa. Las hifas pueden embeberse en una sustancia amorfa que actúa como cemento. El material de Splendore-Hoeppli suele interdigitarse entre los elementos miceliales en la periferia del gránulo. Los gránulos eumicóticos se diferencian de los actinomicóticos en sus características morfológicas (filamentos ramificados frente a hifas tabicadas y clamidoconidios) y de tinción (bacilos en rosario grampositivos frente a hifas positivas para ácido peryódico de Schiff [PAS] y metenamina argéntica de Gomori [GMS]) (v. cap. 60). La identificación definitiva del hongo (o actinomiceto) implicado suele exigir el cultivo del microorganismo.

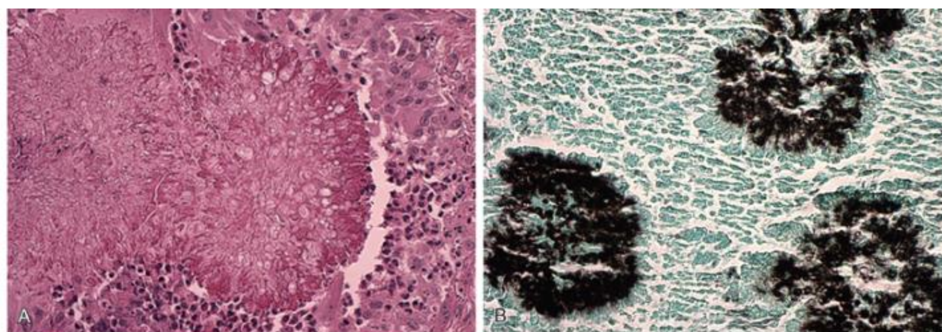


FIG. 63.7 (A) Gránulo de micetoma de *Curvularia geniculata*. (B) Hifas dematiáceas compactas y clamidoconidios en el seno de una sustancia parecida al cemento.

Epidemiología

Los micetomas se observan principalmente en regiones tropicales con escasas precipitaciones. Los micetomas eumicóticos son más prevalentes en África y el subcontinente indio, aunque también se observan en Brasil, Venezuela y Oriente Medio. El clima ejerce una influencia clara sobre la prevalencia y la distribución del micetoma. Los ríos que se desbordan todos los años durante la estación húmeda en muchos países de África y Asia influyen sobre la distribución de los microorganismos etiológicos. Las lluvias también favorecen la propagación de los patógenos en la materia orgánica. Todos los pacientes se infectan a partir de fuentes ambientales por la introducción percutánea traumática del agente etiológico en alguna parte corporal expuesta. La afectación más frecuente se da en los pies y las manos, aunque también se pueden observar infecciones en la espalda, los hombros y la pared torácica. Los hombres se ven afectados con una frecuencia mayor que las mujeres. Los micetomas no son contagiosos.

Los hongos causantes de los micetomas eumicóticos son distintos en cada país, y las especies que son prevalentes en una zona geográfica no suelen serlo en otras. Por ejemplo, *M. mycetomatis* se limita a climas áridos y semiáridos, mientras que las especies de *Falciformispora* están en las selvas tropicales. El micetoma adquirido localmente en climas templados se debe invariablemente al complejo *S. apiospermum*.

Síndromes clínicos

De modo semejante a lo que sucede en la cromoblastomicosis, los pacientes con un micetoma eumicótico suelen acudir a consulta con una infección de larga duración. La lesión inicial es un nódulo o placa subcutánea indolora de pequeño tamaño que crece de forma lenta y progresiva. Conforme se desarrolla el micetoma, el área afectada se hipertrofia gradualmente hasta desfigurarse como consecuencia de la inflamación y la fibrosis crónicas. Con el paso del tiempo aparecen fístulas en la superficie cutánea que drenan un líquido serosanguinolento que suele contener gránulos visibles a simple vista. La infección suele atravesar los planos tisulares y origina la destrucción local de músculo y hueso. Es muy infrecuente la diseminación hematógena o linfática desde un foco primario hasta una localización distante o las vísceras.

Diagnóstico de laboratorio

La clave del diagnóstico del micetoma eumicótico radica en la demostración de la presencia de granos o gránulos. Los granos pueden observarse a simple vista en las fístulas de drenaje o en una preparación microscópica. También se puede obtener material mediante una biopsia quirúrgica profunda.

Los granos se tratan con KOH al 20% para su visualización al microscopio. Habitualmente se observa con claridad la presencia de hifas y de pigmentación. Se pueden lavar los granos con el fin de cultivarlos o fijarlos y cortarlos para estudio anatomopatológico.

Los granos se visualizan con facilidad en tejidos teñidos con H-E (v. fig. 63.7). Pueden ser valiosas algunas tinciones especiales, como las tinciones de PAS y GMS. A pesar de que el color, la forma, el tamaño y la morfología microscópica pueden ser característicos de cada agente etiológico, la identificación definitiva del microorganismo suele precisar su cultivo. Casi todos los microorganismos son capaces de crecer en los medios micológicos estándar; sin embargo, la inclusión de un antibiótico, como la penicilina, permite inhibir el crecimiento de bacterias contaminantes que podrían desplazar al hongo.

Tratamiento

El tratamiento del micetoma eumicótico no suele obtener resultados satisfactorios. La respuesta de los distintos hongos causantes de la enfermedad a la anfotericina B, el ketoconazol o el itraconazol es variable y a menudo escasa, aunque estos tratamientos pueden ralentizar la evolución del proceso. Recientemente se han descrito respuestas prometedoras con el tratamiento con terbinafina, voriconazol y posaconazol. En general, la escisión local carece de eficacia o es inviable, y la amputación constituye el único tratamiento definitivo. La decisión de proceder a la amputación ha de tener en cuenta la velocidad de progresión, los síntomas, la disponibilidad de prótesis adecuadas y las circunstancias de cada paciente, ya que se trata de infecciones de progresión lenta que pueden ralentizarse al administrar un tratamiento antifúngico específico. Por todas estas razones, es obligatorio diferenciar el micetoma eumicótico del micetoma actinomicótico. El tratamiento farmacológico suele ser eficaz en los pacientes con esta última entidad.

Entomoftoromicosis subcutánea

La **entomoftoromicosis** subcutánea, también llamada mucormicosis subcutánea, se debe a la infección por Mucormycetes de los ordenes Entomophthorales (*C. coronatus)* y Basidiobolales (*B. ranarum)* (v. tabla 63.1). Ambas especies de hongos causan una forma subcutánea crónica de mucormicosis que se produce esporádicamente como consecuencia de la inoculación traumática del hongo presente en residuos vegetales en los climas tropicales. Los patógenos se diferencian en la localización anatómica de la infección: *B. ranarum* causa una infección subcutánea de las extremidades proximales en la población pediátrica, mientras que la infección por *C. coronatus* se localiza en el área facial, predominantemente en el adulto (figs. 63.8 y 63.9).



FIG. 63.8 Entomoftoromicosis subcutánea causada por *Conidiobolus coronatus*. (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)



FIG. 63.9 Entomoftoromicosis subcutánea causada por *Basidiobolus ranarum*. El muslo derecho está muy inflamado e indurado. (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)

Morfología

La morfología de los hongos causantes de la entomoftoromicosis subcutánea en los tejidos difiere de la de los Mucormycetes mucoráceos. Las hifas aparecen en un número reducido y a menudo en forma de fragmentos rodeados de material de Splendore-Hoeppli muy eosinófilo (fig. 63.10). La respuesta inflamatoria es granulomatosa y rica en eosinófilos. Los fragmentos de hifa presentan una pared delgada y se tiñen débilmente. Aunque son infrecuentes, los tabiques son más prominentes que los observados en la familia Mucoraceae. Las hifas de la familia Entomophthoromycota no invaden los vasos sanguíneos.

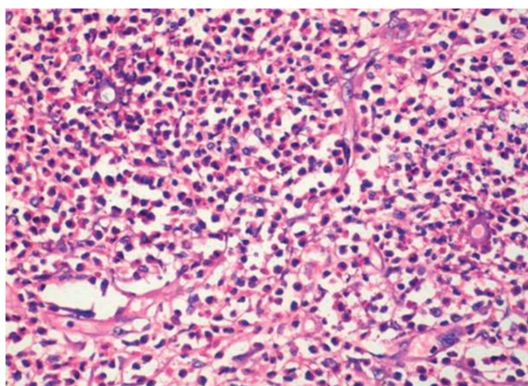


FIG. 63.10 Entomoftoromicosis subcutánea. Los anchos fragmentos de hifas se rodean de material eosinófilo de Splendore-Hoeppli (hematoxilina-eosina, ×160). (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)

Epidemiología

Ambos tipos de entomoftoromicosis subcutánea son más prevalentes en África y en menor medida en India. La infección producida por *B. ranarum* se ha descrito también en Oriente Medio, Asia y Europa, mientras que la causada por *C. coronatus* se ha descrito en Latinoamérica, África e India. Ambos hongos son saprofitos que subsisten en hojas y residuos vegetales. *B. ranarum* también se desarrolla en los contenidos intestinales de pequeños reptiles y anfibios. Ambas entidades son infrecuentes y no se conoce ningún factor predisponente de la enfermedad (p. ej., acidosis o inmunodeficiencia). Se cree que la infección por *B. ranarum* se contrae como consecuencia de la introducción traumática del hongo en los tejidos subcutáneos de los muslos, las nalgas y el tronco. Esta forma de entomoftoromicosis subcutánea afecta mayoritariamente a niños (el 80% de los pacientes tiene menos de 20 años) con una proporción hombre/mujer de 3:1. La infección por *C. coronatus* comienza tras la inhalación de sus esporas, las cuales invaden a continuación los tejidos de la cavidad nasal, los senos paranasales y los tejidos blandos faciales. Se ha descrito una proporción hombre/mujer de 10:1, y la enfermedad se registra fundamentalmente en adultos jóvenes. La infección pediátrica es poco frecuente.

Síndromes clínicos

Los pacientes infectados por *B. ranarum* presentan masas móviles gomosas discoides que pueden alcanzar unas dimensiones considerables y se localizan en el hombro, la pelvis, la cadera y los muslos (v. fig. 63.9). Las masas pueden expandirse localmente y terminar por ulcerarse. Es infrecuente la diseminación o la afectación de otras estructuras más profundas. Se han descrito casos en todo el mundo de infecciones invasivas esporádicas con afectación gastrointestinal (GI) en adultos y en niños. También se ha observado un brote de basidiobolomicosis GI en Arizona; este tipo de presentación puede simular una neoplasia GI.

La infección por *C. coronatus* se restringe al área rinofacial y el paciente no suele acudir a consulta hasta presentar una notable tumefacción del labio superior o la cara (v. fig. 63.8). La tumefacción es firme e indolora y puede progresar con lentitud hasta afectar al puente nasal y las partes superior e inferior de la cara, incluyendo las órbitas. La deformidad facial puede ser muy llamativa; no se produce, sin embargo, la extensión intracraneal, dado que la invasión del patógeno no incluye los vasos sanguíneos.

Diagnóstico de laboratorio

A pesar de las llamativas características clínicas de la infección, el diagnóstico de ambos tipos de entomoftoromicosis subcutánea exige la realización de una biopsia. Los hallazgos anatomopatológicos son idénticos para ambos microorganismos (v. fig. 63.10); destacan los focos de inflamación con eosinófilos y las hifas típicas de los mucormicetos, que se rodean frecuentemente de material eosinófilo de Splendore-Hoeppli. Se pueden cultivar los hongos a partir del material clínico en medios micológicos estándar.

Tratamiento

La resección quirúrgica, el yoduro de potasio y un tratamiento prolongado con azoles (normalmente itraconazol) se han usado con éxito en la infección causada por *Basidiobolus*. En las infecciones por *Conidiobolus*, el yoduro de potasio se ha utilizado históricamente con resultados variables. Actualmente debe usarse un tratamiento prolongado con azoles por vía oral y es eficaz. Más recientemente, una combinación de yoduro de potasio e itraconazol ha logrado resultados alentadores en una serie pequeña de casos y en algunos se ha conseguido una resolución completa de la infección. La cirugía plástica facial puede ser necesaria en los pacientes infectados por infección por *Conidiobolus* debido a la extensa fibrosis residual tras la erradicación del hongo.

Feohifomicosis subcutánea

El término **feohifomicosis** se emplea para describir un grupo heterogéneo de micosis producidas por varios hongos pigmentados o dematiáceos que se desarrollan en los tejidos en forma de hifas irregulares (fig. 63.11) en lugar de las células muriformes

escleróticas observadas en la cromoblastomicosis (v. tabla 63.1 y fig. 63.6). Estas infecciones pueden deberse a un amplio abanico de hongos, todos los cuales se desarrollan como saprofitos en el suelo, la madera y la vegetación en descomposición. Los procesos feohifomicóticos pueden dividirse en superficiales, subcutáneos y profundos o diseminados. Las formas superficiales (v. cap. 62) y profundas (v. cap. 65) se comentan en los capítulos correspondientes. Las formas subcutáneas se describen en esta sección.

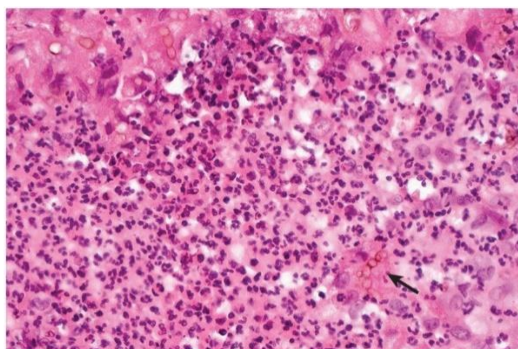


FIG. 63.11 Feohifomicosis subcutánea. Células levaduriformes dematiáceas e hifas tabicadas de *Exophiala spinifera* (hematoxilina-eosina, ×250). (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)

Morfología

Los agentes etiológicos de la feohifomicosis subcutánea conforman un grupo numeroso y diverso (v. tabla 63.1), aunque todos ellos se desarrollan *in vitro* como hongos miceliales productores de pigmento y aparecen como hifas irregulares de pared oscura y células levaduriformes en los tejidos (v. fig. 63.11). Las hifas tienen una anchura comprendida entre 2 y 6 µm, pueden ser ramificadas o tabicadas y a menudo presentan una constricción en el punto de tabicación. Pueden existir estructuras vesiculares de morfologías anormales de pared gruesa y diámetro de hasta 25 µm, así como estructuras levaduriformes de gemación. La pigmentación de la pared celular puede variar de clara a oscura, y la confirmación de la naturaleza dematiácea del hongo puede requerir tinciones especiales, como la tinción de melanina de Fontana-Masson. En los cultivos, los distintos hongos proliferan como formas miceliales de color negro o marrón y se identifican por el modo característico de esporulación.

Epidemiología

Se ha descrito la implicación de más de 20 hongos dematiáceos diferentes en la feohifomicosis subcutánea. Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se asocian a esta entidad son los géneros *Exophiala, Alternaria, Curvularia* y *Phaeoacremonium* (v. tabla 63.1). Se cree que la infección se debe a la inoculación traumática del patógeno, ya que estos hongos se desarrollan en el suelo y los residuos vegetales. De hecho, se ha detectado la presencia de astillas de madera en el material anatomopatológico, lo que parece indicar este modo de inoculación y la posibilidad de que la formación del quiste feohifomicótico característico sea una reacción a la implantación. No se ha elaborado ninguna explicación sobre el hecho de que algunos microorganismos produzcan quistes feohifomicóticos y otros den lugar a micetomas. Ciertos microorganismos etiológicos, como *P. verrucosa*, pueden causar los dos tipos de infección.

Síndromes clínicos

La mayoría de las veces, las feohifomicosis subcutáneas comienzan con un quiste inflamatorio solitario (caso clínico 63.3). Por lo general, las lesiones aparecen en los pies y las piernas, aunque también pueden verse afectadas las manos y otras regiones corporales. Las lesiones crecen de forma lenta y se expanden a lo largo de varios meses o años. Pueden ser firmes o fluctuantes y suelen ser indoloras. Cuando se localizan en la proximidad de una articulación pueden confundirse con un quiste sinovial e hipertrofiarse hasta dificultar los movimientos. Otras manifestaciones de la enfermedad son la formación de lesiones pigmentadas tipo placa que presentan induración, pero no producen dolor a la palpación.

Caso clínico 63.3 Feohifomicosis en un paciente con trasplante renal

Marques y cols. (*Med Mycol* 44:671-676, 2006) describieron el caso de una feohifomicosis subcutánea en un receptor de trasplante renal. El paciente era un diabético de 49 años que había recibido tratamiento inmunosupresor durante 5 años con prednisona y ciclosporina A tras un trasplante renal. Consultó por una historia de 1 año de evolución de lesiones en el pie con secreción. El paciente no refería traumatismos locales, pero había estado trabajando en actividades rurales cuando presentó la primera molestia. Había recibido tratamiento por una posible infección bacteriana sin respuesta. La exploración dermatológica mostró dos tumores quísticos eritematosos confluyentes en el dorso del pie izquierdo con puntos de drenaje por los que manaba una secreción serosanguinolenta. La tomografía computarizada local mostró lesiones hipodensas delimitadas. Se realizó una punción-aspiración y una biopsia para confirmar el diagnóstico de sospecha de feohifomicosis. El estudio histológico reveló un intenso infiltrado inflamatorio con escasas hifas. El cultivo de la biopsia mostró un hongo de crecimiento lento que al final adoptó una coloración beis a gris-marrón. Finalmente se identificó el microorganismo como *Phaeoacremonium parasiticum* mediante una combinación de métodos de identificación morfológicos y moleculares. El paciente recibió tratamiento con itraconazol combinado con irrigación local y una reducción de la dosis de ciclosporina A y se consiguió una respuesta satisfactoria.

Este caso ilustra la aparente tendencia de los receptores de trasplantes de órganos inmunodeprimidos que sufren infecciones localizadas por *P. parasiticum* a adquirir estas infecciones sin traumatismos reconocidos. No está claro si estas infecciones se adquieren a través de fisuras cutáneas menores o mediante la inhalación o ingesta de partículas infecciosas, con posterior translocación a los lechos capilares subcutáneos, en los que una temperatura levemente disminuida u otras condiciones locales pueden inducir su crecimiento.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se elabora tras la escisión quirúrgica del quiste. En el examen anatomopatológico se observa un quiste inflamatorio rodeado de una cápsula fibrosa, una reacción granulomatosa y un área de necrosis central. Existen elementos fúngicos dematiáceos solitarios y agrupados tanto en el interior de células gigantes como en los residuos necróticos de la matriz extracelular (v. fig. 63.11). En general, la pigmentación se aprecia con facilidad en el tejido teñido con H-E. El microorganismo crece *in vitro* y se identifica por su modo de esporulación. Actualmente se realiza la identificación molecular de la mayoría de las especies mediante la secuenciación de genes ribosómicos y su comparación con las bases de datos específicas.

Tratamiento

El principal tratamiento es la escisión quirúrgica. Es posible que las lesiones tipo placa no sean susceptibles a este abordaje, aunque suelen mostrar una respuesta al tratamiento con itraconazol asociado o no con flucitosina de forma simultánea. El posaconazol, el voriconazol y la terbinafina pueden ser también activos frente a este grupo de hongos.

Bibliografía

Ahmed AOA, et al. Fungi causing eumycotic mycetoma. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Basto de Lima Barros M, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis*. 2004;38:529–535.

Chandler FW, Watts JC. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. Chicago: American Society for Clinical Pathology Press; 1987.

Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, et al. *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997.

Garcia-Hermoso D, et al. Agents of systemic and subcutaneous mucormycosis and entomophthoromycosis. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. American Society for Microbiology Press: Washington, DC; 2015.

Guarro J, De Hoog GS. Curvularia, Exophiala, Scedosporium, Sporothrix, and other melanized fungi. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Kauffman CA, et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1255.

Procop GW, Pritt BS. *Pathology of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Estudio de un caso y preguntas

Una mujer desarrolló lesiones cutáneas nodulares supurativas en la cara tenar de la mano, que se extendían proximalmente por el antebrazo, después de podar rosales en el jardín.

1. ¿Cuál de los siguientes es el probable microorganismo causal de esta infección?

   a. *B. ranarum*.
   b. *S. apiospermum*.
   c. Género *Sporothrix*.
   d. Género *Phaeoacremonium*.

2. ¿Cómo diagnosticaría usted la infección?
3. ¿Cuál de los siguientes antifúngicos se puede utilizar para tratar esta infección?

   a. Fluconazol.
   b. Itraconazol.
   c. Flucitosina.
   d. Griseofulvina.

64: Micosis sistémicas causadas por hongos

Jane y Joan son dos treintañeras que disfrutan de las actividades al aire libre. A lo largo de los últimos 5 años han hecho espeleología en el sur del estado de Misuri, han viajado con mochila por el norte de Wisconsin y han acampado en Arizona. Últimamente han estado renovando una vieja granja en Iowa, por lo que se han visto obligadas a derribar un viejo gallinero adosado a la parte trasera del edificio. Una semana después de esta tarea las dos desarrollaron una afección seudogripal y Jane presentó tos y dificultad respiratoria. Acudieron a su médico de cabecera para someterse a una exploración. En la consulta, Joan parecía estar bien, pero Jane mostraba una acusada disnea y parecía encontrarse grave. El médico pensó que sería conveniente realizar a Jane una radiografía de tórax, que también se le realizó a Joan «por si acaso». La radiografía de Jane revelaba una neumonía bilateral difusa. Aunque la radiografía de Joan no mostraba esta entidad, se observó la presencia de un nódulo solitario en el lóbulo superior derecho.

1. ¿A qué patógenos fúngicos dimórficos se habían expuesto Jane y Joan?
2. ¿Qué es un hongo dimórfico?
3. Aparte del dimorfismo, ¿qué característica comparten todas las micosis endémicas?
4. Describa los ciclos vitales de los patógenos fúngicos dimórficos endémicos.
5. ¿Cuál cree que es la causa de la neumonía de Jane? ¿Cómo elaboraría el diagnóstico?
6. ¿Cómo trataría su neumonía?
7. ¿Qué patógeno podría ser responsable del nódulo de Joan? ¿Cómo realizaría el diagnóstico? ¿Qué tratamiento le administraría?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis* y *B. gilchristii*)

Palabras clave

Valle del río Misisipi, levaduras en gemación de base ancha, pacientes sanos e inmunodeprimidos, granuloma.

Biología, virulencia y enfermedad

- Hongos térmicamente dimórficos: células levaduriformes en gemación no encapsuladas en tejido y en cultivo a 37 °C; se forman colonias de mohos en cultivo a 25 °C.
- La vía de infección habitual es la inhalación de los conidios.
- La gravedad de los síntomas y la evolución de la enfermedad dependen de la magnitud de la exposición y del estado inmunitario del individuo expuesto; la mayoría son asintomáticas.
- Forma clásica de blastomicosis: afectación cutánea crónica.

Epidemiología

- Nicho ecológico: materia orgánica en descomposición.
- Área de endemicidad: estados sureños de las zonas este y central de Estados Unidos, especialmente las que bordean Ohio y la cuenca del río Misisipi; estados del medio oeste y provincias canadienses que bordean los Grandes Lagos, y el área de Nueva York y Canadá a lo largo del río San Lorenzo.
- Los brotes de infección se han asociado a contacto laboral o de ocio con el suelo.

Diagnóstico

- Detección microscópica del hongo en tejidos u otro material clínico, con confirmación mediante cultivo.
- Detección de antígenos y PCR.

Tratamiento, prevención y control

- La blastomicosis pulmonar en los pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con enfermedad pulmonar progresiva debería tratarse.
- Todos los pacientes con indicios de diseminación hematógena requieren tratamiento antifúngico.
- Formulación lipídica de anfotericina B: tratamiento de elección para la enfermedad meníngea y otras presentaciones potencialmente mortales.
- Enfermedad leve a moderada: itraconazol; fluconazol, posaconazol o voriconazol pueden sustituirse por itraconazol.

Coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis* y *C. posadasii*)

Palabras clave

Fiebre del valle, granuloma coccidioideo, artroconidios, esférula, prueba cutánea, prueba de precipitina.

Biología, virulencia y enfermedad

- La coccidioidomicosis se debe a dos especies indistinguibles: *C. immitis* y *C. posadasii*.
- *C. immitis* se localiza en California; *C. posadasii* causa la mayoría de las infecciones fuera de California.
- La enfermedad se debe a la inhalación de artroconidios infecciosos.
- Enfermedad seudogripal de resolución espontánea, asintomática o subclínica, enfermedad pulmonar aguda o crónica, diseminación a uno o varios sistemas.
- Hongo dimórfico: esférulas de endosporulación en el tejido, mohos en cultivo a 25 °C y en la naturaleza.

Epidemiología

- Endémico en el sudoeste desértico de Estados Unidos, norte de México, áreas dispersas de Centroamérica y de Sudamérica.
- El microorganismo se encuentra en el suelo; crecimiento en ambiente enriquecido por deposiciones de murciélagos y roedores; los ciclos de sequías/lluvias potencian la dispersión del microorganismo.
- Las personas de 65 años o más y aquellos con infección por el VIH se ven afectadas de un modo desproporcionado.
- El riesgo de enfermedad diseminada es máximo en ciertos grupos étnicos (filipinos, afroamericanos, indios americanos, hispanos), hombres (9:1), mujeres en el tercer trimestre de la gestación, individuos con inmunodeficiencia celular y personas en los extremos de edad.

Diagnóstico

- Examen anatomopatológico del tejido o de otro material clínico, aislamiento del hongo en el cultivo, serología.
- El examen anatomopatológico que revela esférulas que forman endosporas en el esputo, los exudados o el tejido es suficiente para establecer el diagnóstico.
- El cultivo a 25 °C tarda varios días y supone un riesgo para el personal de laboratorio; todo el trabajo que se realice con mohos debe hacerse en cabinas de bioseguridad adecuadas.
- La serología (antígeno y anticuerpo) puede ser útil para el cribado inicial, la confirmación o la evaluación pronóstica.

Tratamiento, prevención y control

- La mayoría de los individuos con infección primaria no requiere tratamiento.
- En aquellos con factores de riesgo concurrentes o una presentación más grave: formulación lipídica de anfotericina B seguida de un azol por vía oral como tratamiento de mantenimiento (enfermedad grave).
- Enfermedad pulmonar cavitada crónica: azol durante al menos 1 año.
- Infecciones diseminadas extrapulmonares no meníngeas: azol oral.
- Coccidioidomicosis meníngea: fluconazol; itraconazol, posaconazol o voriconazol son opciones secundarias.

Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*)

Palabras clave

Levaduras intracelulares, deposiciones de aves y murciélagos, gallineros, cuevas, guano, granulomas.

Biología, virulencia y enfermedad

- La histoplasmosis se debe a dos variedades de *H. capsulatum*.
- *H. capsulatum* var. *capsulatum:* provoca infecciones pulmonares y diseminadas.
- *H. capsulatum* var. *duboisii:* causa predominantemente lesiones cutáneas y óseas.
- La enfermedad se debe a la inhalación de microconidios infecciosos.
- La gravedad de los síntomas y la evolución de la enfermedad dependen de la magnitud de la exposición y del estado inmunitario del individuo infectado; la mayoría son asintomáticas, se resuelven por sí solas; también puede aparecer una enfermedad seudogripal.
- Hongo térmicamente dimórfico: moho hialino en la naturaleza y en cultivo a 25 °C, levadura en gemación en tejido (intracelular) y en cultivo a 37 °C.

Epidemiología

- *H. capsulatum* var. *capsulatum:* se localiza en Ohio y en los valles del río Misisipi; aparece también en México y zonas de Centroamérica y de Sudamérica.
- *H. capsulatum* var. *duboisii:* restringido al África tropical (p. ej., Gabón, Uganda, Kenia).
- Se encuentra en los suelos con alto contenido en nitrógeno (p. ej., áreas contaminadas con deposiciones de aves y murciélagos).
- Los brotes de la enfermedad se han asociado a la exposición a nidos de aves, cuevas y edificios en ruinas o a proyectos de renovación urbana que supongan excavaciones o demoliciones.
- Los individuos inmunodeprimidos y los niños son los más propensos a desarrollar enfermedad sintomática.
- La reactivación de la enfermedad y la diseminación son frecuentes entre los individuos inmunodeprimidos y en especial en aquellos con sida.

Diagnóstico

- La microscopia directa, el cultivo de material clínico, la serología (antígeno y anticuerpo), el β-D-glucano y la PCR han sido útiles.
- Puede detectarse la fase de levadura del microorganismo en el esputo, el líquido de lavado broncoalveolar, el frotis de sangre periférica, la médula ósea y los tejidos teñidos con Giemsa, GMS o PAS.
- Los cultivos deben manipularse en cabinas de bioseguridad.
- El diagnóstico serológico incluye pruebas para anticuerpos y antígenos.

Tratamiento, prevención y control

- Infecciones agudas graves: formulación lipídica de anfotericina B seguida de itraconazol oral.
- Histoplasmosis pulmonar crónica: formulación lipídica de anfotericina B seguida de itraconazol.
- Infección diseminada: formulación lipídica de anfotericina B seguida de itraconazol.

Paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis* y *P. lutzii*)

Palabras clave

Rueda de timón, blastomicosis sudamericana, úlcera, yemas múltiples.

Biología, virulencia y enfermedad

- Hongo térmicamente dimórfico: fase de moho de crecimiento lento en la naturaleza y a 25 °C, fase de levadura (tamaño variable con una o varias yemas) en tejido y cultivo a 37 °C.
- La vía de infección habitual es la inhalación o la posible inoculación traumática de conidios o fragmentos de hifas.
- La paracoccidioidomicosis puede ser subclínica o progresiva, con formas pulmonares agudas o crónicas o formas diseminadas aguda, subaguda o crónica.

Epidemiología

- Endémica en toda Latinoamérica, áreas de gran humedad, vegetación exuberante, temperaturas moderadas, suelos ácidos.
- El nicho ecológico no está bien establecido.
- La enfermedad manifiesta es infrecuente en niños y adolescentes; en los adultos, la enfermedad es más frecuente en hombres de 30-50 años.
- La mayoría de los pacientes con enfermedad clínicamente aparente viven en zonas rurales y con contacto estrecho con el suelo.
- No hay casos de epidemias ni de transmisión interpersonal.

Diagnóstico

- Identificación de las levaduras características en el examen microscópico del material clínico: forma oval o redondeada con paredes refractarias dobles y una o varias yemas; morfología en rueda de timón.
- Puede aislarse en cultivo y debe manipularse en una cabina de bioseguridad.
- Las pruebas serológicas pueden facilitar la confirmación diagnóstica y evaluar la respuesta al tratamiento.

Tratamiento, prevención y control

- Itraconazol: tratamiento de elección para la mayoría de las formas de la enfermedad.
- Formas más graves o refractarias: formulación lipídica de anfotericina B seguida de itraconazol o tratamiento con sulfamidas.

GMS, metenamina argéntica de Gomori; *PAS*, ácido peryódico de Schiff; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa; *sida*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Los patógenos fúngicos **dimórficos** son microorganismos que se desarrollan en forma filamentosa en la naturaleza o en el laboratorio a una temperatura comprendida entre 25 y 30 °C, y en forma de levadura o esférula en los tejidos o cuando crecen en un medio enriquecido en el laboratorio a 37 °C (fig. 64.1). Los microorganismos pertenecientes a este grupo se consideran patógenos primarios **sistémicos** debido a su capacidad de producir infección en huéspedes tanto «normales» como inmunodeprimidos y a su tendencia a afectar a las vísceras profundas después de la diseminación del hongo desde los pulmones tras su inhalación a partir de un foco ambiental. Entre los patógenos dimórficos se encuentran especies de *Blastomyces* (*B. dermatitidis, B. gilchristii, B. helicus, B. parvus* y *B. silverae*), especies de *Coccidioides* (*C. immitis* y *C. posadasii*), *Histoplasma capsulatum* variante *capsulatum* e *H. capsulatum* variante *duboisii*, especies de *Paracoccidioides* (*P. brasiliensis* y *P. lutzii*), especies de *Emergomyces* (género abreviado *Es.*; *Es. pasteurianus, Es. africanus, Es. orientalis, Es. canadensis* y *Es. europaeus*) y *Talaromyces* (antiguamente *Penicillium) marneffei* (tabla 64.1). Estos microorganismos también se definen como patógenos **endémicos,** ya que su hábitat natural se restringe a ciertas regiones geográficas (fig. 64.2), y la infección ocasionada por un hongo particular se adquiere por la inhalación de esporas pertenecientes a ese entorno y localización geográfica específicos (v. tabla 64.1). *H. capsulatum*, especies de *Coccidioides* (*C. immitis* y *C. posadasii)*, especies de *Emergomyces* (*Es. pasteurianus* y *Es. africanus*) y *T. marneffei* se han convertido en patógenos oportunistas destacados en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y otras formas de inmunodepresión. El reconocimiento de estas micosis endémicas se complica debido a que tan solo se manifiestan cuando el paciente ha abandonado la zona de endemicidad. Con frecuencia la infección es latente y únicamente se reactiva cuando el individuo presenta un estado de inmunodepresión y reside en un área en la que el hongo no es endémico. Además de estos patógenos dimórficos, otros patógenos encuadrados antiguamente en el género *Emmonsia* (actualmente obsoleto), conocidos como *Adiaspiromyces crescens* (antiguamente *Emmonsia crescens*) y *Blastomyces parvus* (antiguamente *Emmonsia parva*), existen como mohos filamentosos en la naturaleza a 25 °C y como adiasporas no replicantes en los pulmones de animales y de seres humanos.

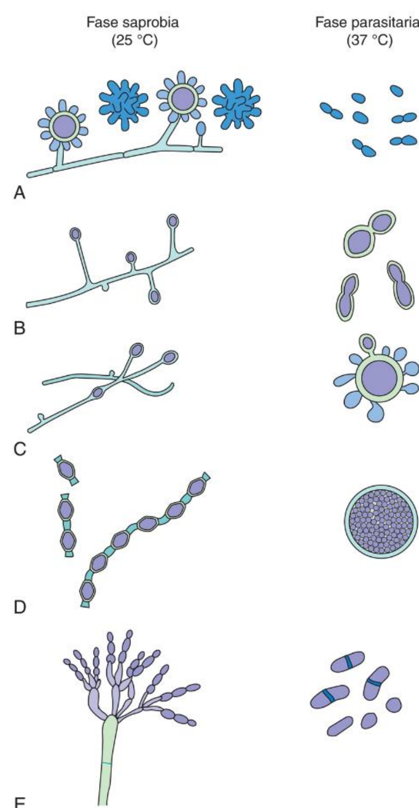


FIG. 64.1 Fases saprobia y parasitaria de hongos dimórficos endémicos. (A) *Histoplasma capsulatum.* (B) *Blastomyces dermatitidis.* (C) *Paracoccidioides brasiliensis.* (D) *Coccidioides immitis.* (E) *Talaromyces marneffei.*

Tabla 64.1

Características de las micosis dimórficas endémicas

Micosis	Etiología	Ecología	Distribución geográfica	Morfología en el tejido	Manifestación clínica
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis* *B. gilchristii*	Materia orgánica en descomposición	Norteamérica (valles de los ríos Ohio y Misisipi) África	Levaduras de gemación de base ancha (8-15 μm de diámetro)	Enfermedad pulmonar (<50%) Extrapulmonar: piel, hueso, genitourinaria, sistema nervioso central Enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos
Coccidioidomicosis	*Coccidioides immitis* *C. posadasii*	Suelo, polvo	Sudoeste de Estados Unidos, México, Centroamérica y Sudamérica	Esférulas (20-60 μm) que contienen endosporas (2-4 μm)	Infección pulmonar asintomática (60%) en personas sanas Infección pulmonar progresiva y diseminación (piel, hueso, articulaciones, meninges) en pacientes inmunodeprimidos
Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *capsulatum*	*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*	Suelo con elevado contenido de nitrógeno (deyecciones de aves/murciélagos)	Norteamérica (valles de los ríos Ohio y Misisipi), México, Centroamérica y Sudamérica	Levaduras de gemación de base ancha, forma ovalada y pequeño tamaño (2-4 μm) (intracelulares)	Infección pulmonar asintomática (90%) en personas sanas y exposición de baja intensidad Enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos y niños
Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii*	*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*	Suelo con elevado contenido de nitrógeno	Regiones tropicales de África	Levaduras de gemación de pared gruesa y mayor tamaño (8-15 μm) Istmo prominente y cicatriz de gemación	Baja incidencia de enfermedad pulmonar Mayor frecuencia de afectación cutánea y ósea
Paracoccidioidomicosis	*Paracoccidioides brasiliensis* *P. lutzii*	Probable asociación al suelo	Sudamérica y Centroamérica	Levadura de gemación múltiple y pared delgada a moderadamente gruesa (15-30 μm; rueda de timón)	Enfermedad pulmonar de resolución espontánea Infección pulmonar progresiva y diseminación (piel, mucosas, huesos, ganglios linfáticos, vísceras y meninges) Más frecuente en niños y en pacientes inmunodeprimidos

Talaromicosis por *T. marneffei*	*Talaromyces marneffei*	Suelo Rata del bambú	Sudeste Asiático	Levaduras en forma de salchicha alargada o globosa (3-5 µm) de vida intracelular y división por fisión	Infección diseminada (piel, tejidos blandos, vísceras) más frecuente en pacientes con sida Semejante a la histoplasmosis, la criptococosis y la tuberculosis
Emergomicosis	*Emergomyces pasteurianus* *Es. africanus*	Probablemente asociado al suelo Posible reservorio en roedores	Europa, India, China, Sudáfrica	Células levaduriformes pequeñas (2-4 µm) con una forma oval o globular, de paredes finas, con una o varias yemas de base estrecha A veces hay células más grandes con una base más ancha	La infección diseminada (piel, partes blandas, vísceras) es más frecuente en pacientes con sida Se parece a la histoplasmosis, la criptococosis o la tuberculosis

Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Modificada de Anstead, G.M., Patterson, T.F., 2009. Endemic mycoses. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.). *Clinical Mycology,* second ed. Churchill Livingstone, New York.

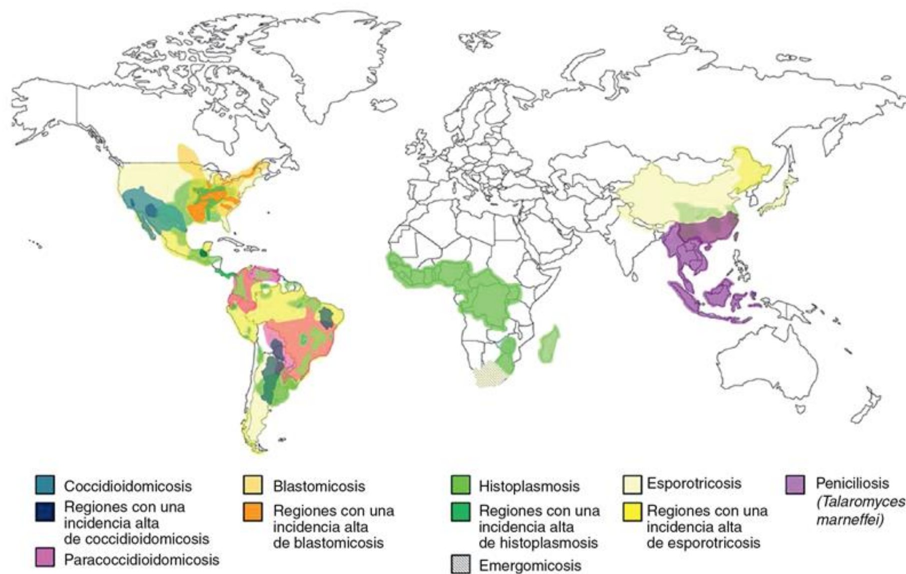


FIG. 64.2 Distribución geográfica básica de las micosis endémicas. (De Lee, P.P., Lau, Y.L., 2017. Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections-revelations from endemic mycoses. *Front Immunol* 8:735.)

Blastomicosis

La blastomicosis es una micosis sistémica producida por los patógenos dimórficos *Blastomyces dermatitidis* y *B. gilchristii*. Recientemente se han propuesto otras especies de *Blastomyces* basándose en los hallazgos taxonómicos moleculares: *B. percursus, B. parvus* (antiguamente *E. parva*), *B. helicus* (antiguamente *E. helica*) y *B. silverae*. *B. percursus, B. helicus* y *B. silverae* son similares a *B. dermatitidis/gilchristii* en cuanto al fenotipo y la patogenicidad. Por todo ello, en este capítulo usaremos la especie más familiar, *B. dermatitidis,* para describir la blastomicosis. *B. parvus* difiere de estas especies en ciertos aspectos fenotípicos y muestra una patogenia claramente diferente, por lo que se describirá por separado.

Al igual que otras micosis endémicas, la blastomicosis se limita a regiones geográficas específicas; casi todas las infecciones se originan en la cuenca del río Misisipi, alrededor de los Grandes Lagos y en el sudeste de Estados Unidos (v. fig. 64.2). La enfermedad también es endémica en otras regiones del mundo, como África y zonas de Centroamérica y de Sudamérica.

Morfología

Como consecuencia de su dimorfismo térmico, *B. dermatitidis* produce células en fase de levadura no encapsuladas en el tejido e *in vitro* en medios enriquecidos a 37 °C, y formas filamentosas de color blanco a marrón en medios micológicos estándar a 25 °C. La forma micelial genera conidios redondos, ovalados o piriformes (de 2 a 10 µm) que se sitúan en las porciones terminales de ramificaciones largas o cortas (fig. 64.3). Los cultivos más antiguos también dan lugar a clamidosporas de pared gruesa y un diámetro comprendido entre 7 y 18 µm. Esta forma de *B. dermatitidis* no se considera diagnóstica y es posible que no se diferencie de las especies monomorfas del género *Chrysosporium* o de un cultivo temprano de *H. capsulatum*.



FIG. 64.3 Fase micelial de *Blastomyces dermatitidis*.

La forma levaduriforme de *B. dermatitidis* se observa en tejidos y cultivos incubados a 37 °C y es inconfundible (fig. 64.4). Las células en fase de levadura son esféricas, hialinas y multinucleadas, y poseen un diámetro de 8 a 15 µm y paredes gruesas de «doble contorno». A menudo el citoplasma aparece separado de la rígida pared celular como consecuencia de su contracción durante el proceso de fijación. Estas células se reproducen mediante la formación de yemas o **blastoconidios.** Por lo general, las yemas son únicas y se encuentran unidas a la célula progenitora por una base ancha (v. fig. 64.4).

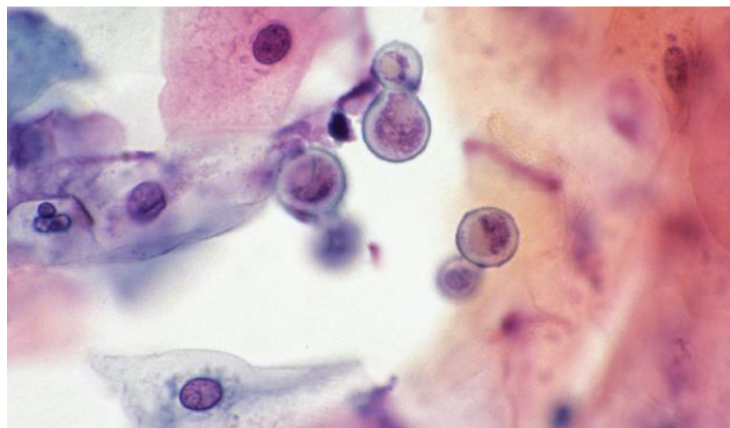


FIG. 64.4 Tinción de Giemsa de *Blastomyces dermatitidis* en la que se aprecia la levadura de gemación de base ancha.

Las formas en fase de levadura se pueden visualizar en tejidos teñidos con hematoxilina-eosina (H-E); sin embargo, las tinciones fúngicas de metenamina argéntica de Gomori (GMS) y ácido peryódico de Schiff (PAS) facilitan la localización de los microorganismos y la definición de su morfología.

B. parvus difiere de otras especies del género porque produce a 37 °C e *in vivo* adiasporas con dependencia térmica y no replicantes, en lugar de propágulos levaduriformes, además de mostrar una fase de moho en la naturaleza a 25 °C. La fase de moho produce conidios pequeños de una sola célula (de aproximadamente 4 µm) a los lados de las hifas o en ramas laterales cortas. En el interior del huésped, los conidios se transforman en adiasporas, las cuales se parecen a las esférulas de las especies de *Coccidioides* (fig. 64.1)

Epidemiología

El nicho ecológico de *B. dermatitidis* parece localizarse en la materia orgánica en descomposición. Los estudios realizados en el ser humano y en animales indican que la infección se adquiere como consecuencia de la inhalación de conidios transportados por el aire en aerosoles producidos por el hongo en fase de proliferación en el suelo y la materia en descomposición (fig. 64.5). Los brotes de esta micosis se han relacionado con el contacto profesional o recreativo con el suelo, y los individuos afectados son de cualquier edad y sexo. Un brote grande de blastomicosis en Wisconsin estaba marcado por su agrupamiento geográfico y étnico, con una cifra desproporcionada de infecciones en personas de la etnia hmong, lo que sugiere una posible predisposición genética para la infección con este hongo. La blastomicosis no se transmite de un paciente a otro, aunque se ha descrito la adquisición de las formas primarias cutánea y pulmonar en el laboratorio.

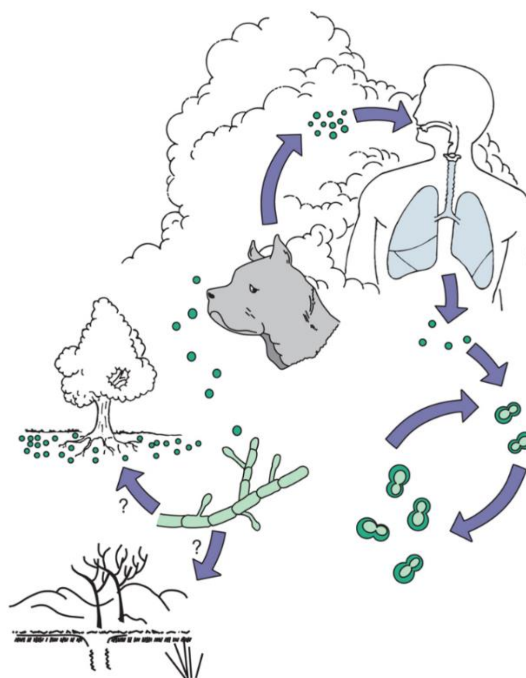


FIG. 64.5 Ciclo vital de las fases micelial (saprobia) y levaduriforme (parasitaria) de *Blastomyces dermatitidis*.

En Norteamérica, la zona de endemicidad se solapa con la de la histoplasmosis (v. fig. 64.2) y comprende los estados centrales meridionales y surorientales, en especial los que rodean las cuencas de los ríos Ohio y Misisipi, los estados del medio oeste y las provincias canadienses que limitan con los Grandes Lagos, así como las áreas de Nueva York y Canadá a lo largo del río San Lorenzo. La blastomicosis también es endémica en África. Se estima que se producen entre uno y dos casos de blastomicosis sintomática por 100.000 habitantes/año en las zonas de endemicidad de la enfermedad. Entre los animales, los perros son los más afectados; se ha calculado que la tasa de infección es 10 veces mayor que en el ser humano.

Síndromes clínicos

La vía habitual de infección en la blastomicosis es la inhalación de conidios (v. fig. 64.5 y caso clínico 64.1). Como sucede en la mayoría de las micosis endémicas, la gravedad de los síntomas y la evolución de la enfermedad dependen del grado de exposición y del estado inmunitario de la persona expuesta. De acuerdo con los datos procedentes de brotes de blastomicosis, la enfermedad sintomática parece darse en una proporción inferior al 50% de los individuos infectados. La enfermedad clínica causada por *B. dermatitidis* puede cursar con una enfermedad pulmonar o una forma diseminada extrapulmonar. Dos terceras partes de los pacientes afectados por la diseminación extrapulmonar presentan afectación cutánea y ósea. Otras localizaciones de diseminación hematógena son la próstata, el hígado, el bazo, el riñón y el sistema nervioso central (SNC).

Caso clínico 64.1 Blastomicosis del sistema nervioso central

Buhari y cols. (*Infect Med* 24[Suppl 8]:12-14, 2007) publicaron un caso de blastomicosis del SNC. Se trataba de un indigente de 56 años de Detroit que consultó por una historia de 2 semanas de evolución con hemiparesia izquierda, afasia y cefalea generalizada. No contaba con antecedentes de exantema, síntomas respiratorios o fiebre. Tenía antecedentes médicos de craneotomía izquierda de hacía 30 años por una hemorragia intracraneal secundaria a un traumatismo. Vivía en un edificio abandonado y no tomaba ningún fármaco. A la exploración tenía una afasia de expresión, una hemiparesia izquierda de nueva aparición y soplos carotídeos bilaterales. El resto de la exploración física era normal, como también lo eran las pruebas bioquímicas y hematológicas de rutina. Los anticuerpos frente al VIH eran negativos. La radiografía de tórax era normal. La tomografía computarizada craneal con contraste mostró múltiples lesiones con realce anular en el hemisferio cerebral derecho con edema vasogénico circundante y desplazamiento de la línea media; en el hemisferio cerebral izquierdo se observó una encefalomalacia importante con atrofia generalizada.

Las pruebas en plasma y orina fueron negativas para los antígenos de *Cryptococcus* (plasma) e *Histoplasma* (plasma y orina). Las pruebas cutáneas de la tuberculina fueron arreactivas y los estudios radiológicos de los senos, el tórax y el abdomen fueron normales. La biopsia cerebral realizada mostró inflamación granulomatosa con levaduras en gemación compatibles con *Blastomyces dermatitidis*. Los cultivos posteriores confirmaron el diagnóstico de blastomicosis del SNC. El paciente recibió dexametasona y anfotericina B, pero presentó hipertensión y bradicardia, con la consiguiente parada cardiopulmonar, y falleció.

Se trata de un ejemplo de una presentación infrecuente de blastomicosis del SNC sin otras pruebas de enfermedad diseminada. El síndrome clínico de hipertensión, bradicardia y parada cardiopulmonar sugiere que el paciente falleció por hipertensión intracraneal, bien como complicación de la infección o por la biopsia diagnóstica del encéfalo.

SNC, sistema nervioso central; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

La blastomicosis pulmonar puede ser asintomática o bien cursar con una enfermedad seudogripal leve. La infección de mayor gravedad remeda una neumonía bacteriana de inicio agudo, fiebre alta, infiltrados lobulares y tos. El cuadro puede evolucionar a un síndrome disneico agudo del adulto con fiebre alta, infiltrados difusos e insuficiencia respiratoria. Una forma respiratoria más subaguda o crónica de blastomicosis puede asemejarse a la tuberculosis o el cáncer de pulmón por los hallazgos radiológicos de infiltrados fibronodulares o masas pulmonares.

La afectación cutánea crónica es una variante clásica de la blastomicosis. Esta forma suele deberse a la diseminación hematógena de la infección desde el pulmón, en la mayoría de los casos en ausencia de lesiones pulmonares evidentes o síntomas sistémicos. Las lesiones pueden ser papulosas, pustulosas o indoloras, así como ulcerativas, nodulares y verrugosas con costras superficiales y márgenes serpiginosos elevados. Suelen ser indoloras y se localizan en áreas expuestas, como la cara, el cuello y las manos. Pueden confundirse con un carcinoma epidermoide. En ausencia de tratamiento, la blastomicosis cutánea se cronifica y presenta remisiones, exacerbaciones y un incremento gradual del tamaño de las lesiones.

La blastomicosis es relativamente poco frecuente en individuos con sida u otros trastornos inmunodepresores. Sin embargo, tiende a representar una entidad aguda con afectación del SNC y tiene un pronóstico mucho más desfavorable cuando se registra en estos individuos.

La afectación pulmonar causada por *B. parvus*, sumamente rara e inusual, aparece tras la inhalación de conidios en aerosoles liberados desde la fase micelial del hongo sobre el suelo. En los pulmones, los conidios aumentan espectacularmente de tamaño, desde 2-4 µm a 40-500 µm de diámetro. Estas células edematizadas se conocen como adiasporas y no se replican ni se diseminan *in vivo*. En el huésped, estas adiasporas desencadenan una reacción de cuerpo extraño, con la consiguiente neumopatía granulomatosa. En la mayoría de los casos, la inhalación de un número pequeño de conidios no se asocia a consecuencias clínicas, ya que las adiasporas no se replican *in vivo*; sin embargo, la gravedad de la enfermedad depende del tamaño del inóculo y de la respuesta del huésped. El cuadro clínico puede abarcar desde una neumonía subclínica a una neumopatía difusa con insuficiencia respiratoria hipóxica y rara vez la muerte del huésped.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la blastomicosis se basa en la detección microscópica del microorganismo en tejidos u otro material clínico junto con la confirmación mediante cultivo (tabla 64.2). Las muestras más útiles para el diagnóstico de la blastomicosis pulmonar son las de esputo, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar. Es preciso realizar un examen directo de material teñido mediante GMS, PAS, Papanicolaou o Giemsa; igualmente, se pueden examinar preparaciones frescas de esputo, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, pus, raspado de piel e impresiones tisulares por medio de blanco de calcoflúor y microscopia de fluorescencia con el propósito de detectar las formas levaduriformes características. La presencia de levaduras de gemación de base ancha permite elaborar un diagnóstico definitivo.

Tabla 64.2

Diagnóstico de las micosis dimórficas endémicas

	MORFOLOGÍA EN CULTIVO				
Micosis	**Cultivo**	**25 °C**	**37 °C**	**Anatomía patológica**	**Serología**
Blastomicosis	Esputo, LBA, tejido pulmonar, biopsia cutánea, LCR	Micelio, conidios redondos a ovalados o piriformes (2-10 µm de diámetro)	Levadura de gemación de base ancha y pared gruesa (8-15 µm)	Levadura de gemación de base ancha	Anticuerpos: FC, ID, EIA (baja sensibilidad y especificidad) Antígeno: suero, LCR y orina
Coccidioidomicosis	Esputo, LBA, tejido, LCR	Micelio con artroconidios en forma de barril (3-6 µm)	NA	Esférulas (20-60 µm) que contienen endosporas	Anticuerpos: PT, FC, ID, APL (diagnóstica y pronóstica) Antígeno: orina, LCR
Histoplasmosis por *H. capsulatum*	Esputo, LBA, sangre, médula ósea, tejido, LCR	Micelio con macroconidios tuberculados (8-15 µm) y microconidios ovalados y pequeños (2-4 µm)	Levadura de gemación pequeña (2-4 µm)	Levadura de gemación intracelular	Anticuerpos: FC, ID, EIA Antígeno: plasma y orina (sensibilidad del 92% en enfermedad diseminada)
Paracoccidioidomicosis	Esputo, LBA, tejido	Micelio, microconidios redondos (2-3 µm) y clamidosporas intercalares	Levadura de gemación múltiple de gran tamaño (15-30 µm)	Levaduras de gemación múltiple de gran tamaño	Anticuerpos: ID, FC (especificidad variable; FC útil para monitorizar la respuesta)

Talaromicosis por *T. marneffei*	Sangre, médula ósea, tejido, LCR	Micelio con un pigmento rojo pleomorfo Los conidióforos terminan en conidios lisos y elipsoidales con un penicilio evidente	Levadura pleomorfa alargada (1-8 µm) con tabiques transversales	Levadura intracelular alargada con tabiques transversales	En fase de desarrollo
Emergomicosis	Sangre, médula ósea, tejido respiratorio, tejido hepático, ganglios linfáticos y tejido cutáneo	Hifas hialinas tabicadas (1 a 1,5 µm de diámetro) con numerosos conidios ovales de paredes lisas	Las células levaduriformes son pequeñas (2 a 4 µm de diámetro), de paredes finas y de forma globosa u oval con una o varias yemas con una base estrecha En ocasiones hay células más grandes con yemas con una base más ancha	Células levaduriformes pequeñas (2 a 5 µm), intracelulares y extracelulares, de forma oval o redonda con yemas de base estrecha y un tamaño parecido a *H. capsulatum*	En fase de desarrollo

APL, aglutinación de partículas de látex; *EIA*, enzimoinmunoanálisis; *FC*, fijación del complemento; *ID*, inmunodifusión; *LBA*, lavado broncoalveolar; *LCR*, líquido cefalorraquídeo; *NA*, no aplicable; *PT*, precipitina en tubo.

Los cortes tisulares teñidos con PAS o GMS son más útiles para demostrar las adiasporas características de *B. parvus*. Hay que distinguir las adiasporas de las esférulas de *C. immitis*. Las adiasporas no contienen endosporas y normalmente son mucho más grandes que las esférulas vacías de *C. immitis*.

Se debe cultivar el material clínico en medios micológicos selectivos y no selectivos a 25-30 y 37 °C. La forma micelial del hongo se desarrolla fácilmente a una temperatura comprendida entre 25 y 30 °C, aunque su crecimiento suele ser lento y llega a requerir 4 semanas o más. Esta forma micelial (v. fig. 64.3) carece de capacidad diagnóstica, por lo que es preciso confirmar su identidad mediante la conversión a la célula en fase de levadura a 37 °C, pruebas de exoantígenos (detección inmunológica de antígeno A acelular) o hibridación de sondas de ácidos nucleicos. La manipulación de los cultivos se debe efectuar en una cabina de bioseguridad, ya que los conidios son infecciosos.

Existen algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos frente a *B. dermatitidis* (v. tabla 64.2), pero su sensibilidad y especificidad son insuficientes y su utilidad es escasa para el diagnóstico. Se ha comercializado una prueba de detección de antígenos en la orina, aunque hay una elevada reacción cruzada con otras micosis endémicas, y se desconoce qué utilidad podría tener en el diagnóstico. Las pruebas seriadas en orina pueden emplearse para vigilar la enfermedad. La detección del (1-3)-β-D-glucano (BDG) en suero no ha sido de utilidad diagnóstica para la blastomicosis, mientras que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real sí tiene valor cuando se realiza en muestras de sangre, de tejido o respiratorias.

Tratamiento

Cuando se decide tratar a un paciente con blastomicosis se ha de tener en cuenta la forma clínica y la gravedad del proceso, así como el estado inmunitario del paciente y la toxicidad de los compuestos antifúngicos. Evidentemente, es necesario administrar un tratamiento frente a la blastomicosis pulmonar en los pacientes inmunodeprimidos o afectados por una enfermedad pulmonar progresiva; de igual modo, los pacientes con indicios de diseminación hematógena (p. ej., piel, hueso y localizaciones extrapulmonares) precisan un tratamiento antifúngico. La anfotericina B, preferiblemente una formulación lipídica, constituye el fármaco de elección como tratamiento de la enfermedad meníngea o potencialmente mortal. La enfermedad leve o moderada se puede tratar con itraconazol. El fluconazol, el isavuconazol, el posaconazol o el voriconazol pueden ser alternativas en pacientes que no toleran el itraconazol. En función de la gravedad de la enfermedad y del estado del huésped, las tasas de éxito terapéutico de la anfotericina B o los antifúngicos del grupo de los azoles varían entre un 70 y un 95%. La supervivencia de los pacientes con sida y otras inmunodeficiencias se reduce a la mitad de estas cifras. Este último grupo de pacientes puede requerir un tratamiento supresor prolongado con itraconazol u otro azol activo para evitar la recidiva de la infección.

Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis es una micosis endémica causada por una de dos especies indistinguibles, *C. immitis* y *C. posadasii*. La enfermedad se desarrolla como consecuencia de la inhalación de artroconidios infecciosos (fig. 64.6), y comprende desde una infección asintomática (en la mayoría de las personas) hasta una infección progresiva y la muerte. Las dos especies se diferencian por su distribución geográfica y su genotipo: *C. immitis* se localiza en California (Estados Unidos), mientras que *C. posadasii* es responsable de casi todos los casos registrados fuera de ese estado. Exceptuando estas diferencias, no parece existir ninguna diferencia adicional en su fenotipo o su potencial patogénico. Por ello, en este capítulo se empleará la designación *C. immitis,* que es la más frecuente.

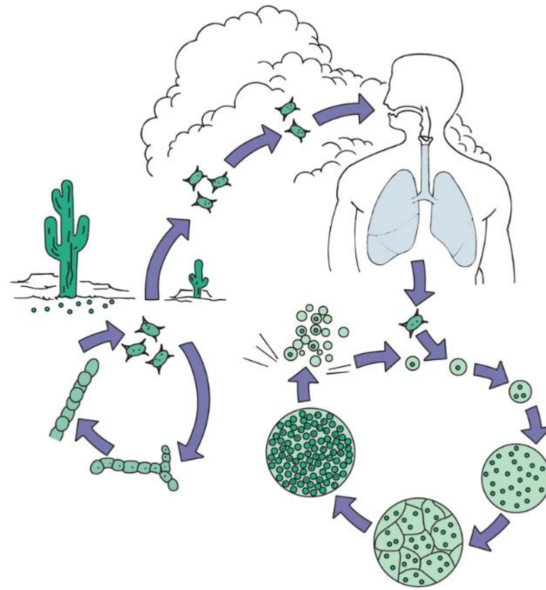


FIG. 64.6 Ciclo vital de las fases micelial (saprobia) y levaduriforme (parasitaria) de *Coccidioides immitis*.

Al igual que la sífilis y la tuberculosis, la coccidioidomicosis origina diversas lesiones y se ha bautizado como «la gran imitadora». Entre otros, ha recibido también el nombre de **granuloma coccidioideo** y **fiebre del valle de San Joaquín.**

Morfología

C. immitis (C. posadasii) es un hongo dimórfico que se desarrolla como una forma micelial en el ambiente y los cultivos *in vitro* a 25 °C y como una esférula endosporuladora en tejido y en algunas condiciones *in vitro* (figs. 64.7 y 64.8; v. tabla 64.2 y fig. 64.1). En los cultivos a 25 °C se observan varias morfologías miceliales. La proliferación inicial se compone de colonias húmedas, glabras y de color blanco a grisáceo, y aparece tras un período de incubación de 3 a 4 días. Se forman rápidamente abundantes micelios aéreos y la colonia aumenta su tamaño hasta convertirse en una «floración» circular. Las colonias maduras suelen adoptar un color desde tostado a marrón o color lavanda.

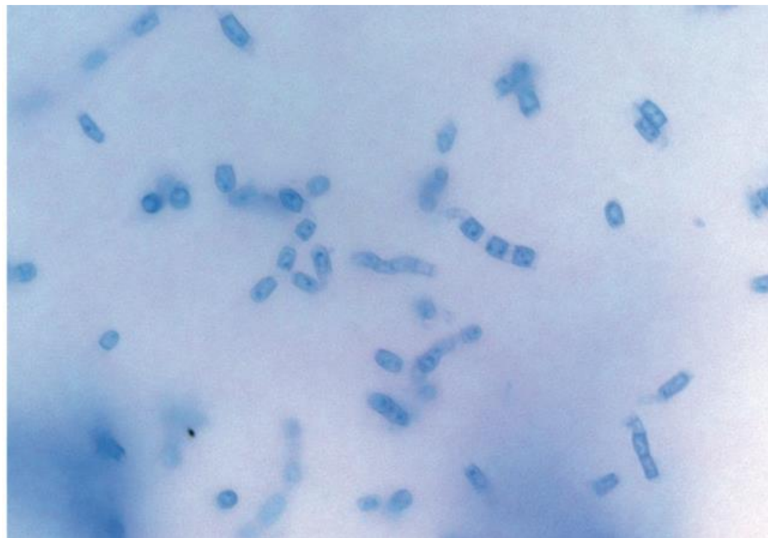


FIG. 64.7 Fase micelial de *Coccidioides immitis*.

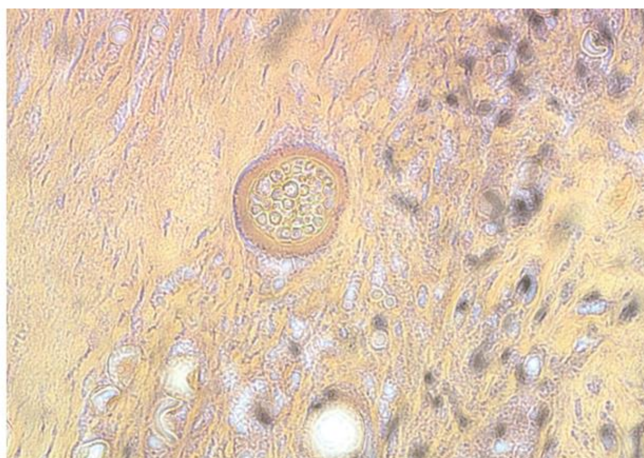


FIG. 64.8 Esférula de *Coccidioides immitis* llena de endosporas.

Microscópicamente, las hifas vegetativas originan hifas fértiles que producen artroconidios hialinos alternos (espaciados por células de separación) (v. figs. 64.1 y 64.7). Cuando se liberan, los artroconidios infecciosos suelen tener forma cilíndrica y presentan una estructura anular en ambos extremos. Las hifas vegetativas también se fragmentan para formar artroconidios a medida que envejece el cultivo.

Tras ser inhalados, los artroconidios (anchura de 2,5-4 µm) se redondean conforme se transforman en esférulas en el pulmón (v. figs. 64.1 y 64.8). Cuando alcanzan la madurez, las esférulas (diámetro de 20-60 µm) forman endosporas por medio de un proceso conocido como **división progresiva.** La rotura de la pared de la esférula libera las endosporas, que darán lugar a nuevas esférulas (v. fig. 64.6). Se pueden observar hifas tabicadas y artroconidios en alrededor de un 10-30% de las cavidades pulmonares asociadas a la coccidioidomicosis.

Epidemiología

En Estados Unidos, la región endémica para la coccidioidomicosis abarca la zona central y meridional de California, zona meridional de Arizona y de Nuevo México, regiones de Utah y Washington y el oeste de Texas. La región de endemicidad se extiende hacia el sur en las regiones desérticas del norte de México y áreas dispersas de Centroamérica y de Sudamérica (v. fig. 64.2). *C. immitis* se encuentra en el suelo, y la presencia de excrementos de murciélago y roedores favorece su proliferación. La exposición a los artroconidios infecciosos es más intensa a finales del verano y durante el otoño, épocas en las que suele haber más polvo en el ambiente. Los ciclos de sequía y precipitaciones potencian la dispersión del microorganismo, ya que la lluvia intensa facilita el desarrollo del hongo en el suelo rico en residuos de nitrógeno y la posterior sequía y los vientos favorecen la formación de partículas portadoras de artroconidios (v. fig. 64.6). La coccidioidomicosis se contrae principalmente por inhalación de artroconidios, y las tasas de infección en las zonas de endemicidad oscilan entre un 16 y un 42% hacia el comienzo de la edad adulta. La incidencia de esta entidad se aproxima a 42,6 casos por 100.000 habitantes/año en el área de endemicidad; sin embargo, afecta de manera desproporcionada a personas de 60 años o mayores (≈69 por 100.000) y personas que residen en el estado de Arizona (≈248 por 100.000).

Síndromes clínicos

C. immitis es probablemente el patógeno fúngico más virulento en el ser humano (caso clínico 64.2). La inhalación de un pequeño número de artroconidios produce una coccidioidomicosis primaria, que puede consistir en una enfermedad pulmonar asintomática (≈60% de los pacientes) o en un proceso seudogripal de resolución espontánea que se caracteriza por la presencia de fiebre, tos, dolor torácico y pérdida de peso. Los pacientes con coccidioidomicosis primaria pueden presentar diversas reacciones alérgicas (≈10%) secundarias a la formación de complejos inmunitarios, como el exantema maculoeritematoso, el eritema multiforme y el eritema nudoso.

Caso clínico 64.2 Coccidioidomicosis

Stafford y cols. (*Infect Med* 24[Suppl 8]:23-25, 2007) describieron el caso de un soldado afroamericano de la Armada de Estados Unidos de 31 años que consultó por fiebre, escalofríos, sudoración nocturna y tos seca de 4 semanas de duración. Además, recientemente se había notado una masa indolora en la mama derecha. No tenía antecedentes médicos de interés. Estaba trabajando en Fort Irwin, California, como reparador de teléfonos. La exploración física era normal, excepto porque presentaba una masa firme e indolora de 3 cm en el tejido subcutáneo de la mama derecha. Se palpaban varias adenopatías indoloras y pequeñas (menos de 1 cm) en las axilas y las ingles. Los estudios de laboratorio mostraron un recuento de leucocitos de 11,9/µl, con un 30% de eosinófilos. La bioquímica plasmática mostró un aumento de la fosfatasa alcalina. Los resultados de los hemocultivos, las pruebas de antígeno de *Cryptococcus* en plasma, el antígeno de *Histoplasma* en orina y los anticuerpos frente al VIH fueron negativos, igual que la prueba cutánea de la tuberculina. La radiografía de tórax mostró micronódulos intersticiales bilaterales con un patrón miliar y ocupación paratraqueal derecha. La TC torácica confirmó la existencia de micronódulos intersticiales de 1-2 mm difusos en todos los lóbulos. La TC mostró también una masa parenquimatosa lobulillar en el lóbulo medio derecho y una masa en la pared torácica derecha. Una punción-aspiración con aguja fina de la masa mamaria derecha mostró esférulas rellenas de endosporas, compatibles con coccidioidomicosis. En el cultivo de este material se recuperó *Coccidioides immitis.* El panel serológico para *C. immitis* fue positivo y mostró títulos de inmunoglobulina G mediante fijación de complemento con una dilución superior a 1:256. Los análisis del líquido cefalorraquídeo fueron normales, pero la gammagrafía ósea mostró múltiples regiones con aumento de la actividad osteoblástica que afectaban a la escápula izquierda, la parte anterior de la quinta costilla derecha y las regiones de las vértebras torácicas medias. Se inició tratamiento con anfotericina B,

pero el dolor progresivo a nivel cervical obligó a realizar más estudios radiológicos, que mostraron una lesión lítica en el cuerpo vertebral C1 con una masa paravertebral. A pesar de los tratamientos antifúngicos, la masa aumentó de tamaño de forma progresiva y fue preciso su desbridamiento quirúrgico. El paciente siguió recibiendo tratamiento con anfotericina B lipídica y se planteó el tratamiento antifúngico a largo plazo, incluso de por vida.

Se trata de un ejemplo de los graves problemas que plantea la coccidioidomicosis. Los indicios para el diagnóstico de la forma diseminada de esta enfermedad en este caso son el pródromo infeccioso, la eosinofilia periférica, las adenopatías hiliares, el patrón característico de afectación orgánica (pulmones, huesos, tejidos blandos), la residencia en un área endémica y el origen afroamericano (grupo con mayor riesgo de diseminación).

TC, tomografía computarizada; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

La enfermedad primaria suele remitir sin necesidad de tratamiento alguno y confiere una potente inmunidad específica frente a la reinfección, que se puede detectar a través de la prueba cutánea de la coccidioidina. En las regiones endémicas, la neumonía coccidioidea primaria puede ser responsable del 17-29% de todas las neumonías extrahospitalarias. En los pacientes con síntomas durante 6 semanas o más, la enfermedad evoluciona hacia una coccidioidomicosis secundaria con nódulos, enfermedad cavitaria o enfermedad pulmonar progresiva (25-30% de los casos); la diseminación unisistémica o multisistémica tiene lugar en un 1% de esta población. Como localizaciones extrapulmonares de la infección se han descrito la piel, los tejidos blandos, los huesos, las articulaciones y las meninges. Las personas pertenecientes a ciertos grupos étnicos (p. ej., filipinos, afroamericanos, indios americanos e hispanos) presentan el riesgo más elevado de diseminación, y la afectación meníngea es una secuela frecuente en este grupo (tabla 64.3). Junto con el origen étnico, los hombres (9:1), las mujeres en el tercer trimestre de gestación, los individuos con inmunodeficiencias celulares (como el sida, el trasplante de órganos y los tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral) y los individuos de muy corta o muy avanzada edad tienen mayor riesgo de padecer una forma diseminada (v. tabla 64.3). La mortalidad de la enfermedad diseminada supera el 90% en ausencia de tratamiento y es frecuente la infección crónica.

Tabla 64.3

Factores de riesgo de la coccidioidomicosis diseminada

Factor de riesgo	Riesgo máximo
Edad	Lactantes y ancianos
Sexo	Hombres
Genética	Filipinos > afroamericanos > indios americanos > hispanos > asiáticos
Título de anticuerpos plasmáticos mediante FC	>1:32
Embarazo	Último trimestre de la gestación y puerperio
Prueba cutánea	Negativa
Inmunodepresión celular	Neoplasia, quimioterapia, tratamiento con corticoides, infección por el VIH

FC, fijación del complemento; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

De Mitchell, T.G., 2004. Systemic fungi. En: Cohen, J., Powderly, W.G. (eds.). *Infectious Diseases,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la coccidioidomicosis exige el estudio anatomopatológico de material tisular o material clínico de otro tipo, el aislamiento del hongo en cultivo y la realización de pruebas serológicas (v. tabla 64.2). La visualización microscópica directa de esférulas endosporuladoras en muestras de esputo, exudados o tejido se considera suficiente para establecer el diagnóstico (v. fig. 64.8) y se prefiere al cultivo debido a la elevada infectividad del hongo micelial en condiciones *in vitro*. Es preciso examinar directamente los exudados clínicos en hidróxido de potasio (KOH) al 10-20% con blanco de calcoflúor; las muestras tisulares de biopsia se tiñen mediante H-E o tinciones específicas para hongos, como GMS o PAS (v. fig. 64.8).

Las muestras clínicas se pueden cultivar en medios micológicos estándar a 25 °C. Las colonias de *C. immitis* se desarrollan en un plazo de 3-5 días y la esporulación típica se observa después de 5-10 días. Debido a la elevada infectividad del patógeno, se deben sellar las placas o tubos con cinta permeable a gases (placas) o tapones de rosca (tubos) y únicamente se examinarán en una cabina de bioseguridad. La identificación de *C. immitis* a partir de un cultivo se logra mediante las pruebas de inmunodifusión (ID) de exoantígenos o de hibridación de ácidos nucleicos. La conversión *in vitro* de la forma micelial en esférulas no se suele llevar a cabo fuera del ámbito de los estudios de investigación.

Se dispone de varias pruebas serológicas para el cribado inicial, la confirmación o la evaluación pronóstica (v. tabla 64.2). En la fase inicial del diagnóstico, la combinación de la prueba de ID y la prueba de aglutinación de partículas de látex (APL) logra detectar alrededor de un 93% de los casos. Las pruebas de fijación del complemento (FC) y de precipitina en tubo (PT) también se pueden usar para el diagnóstico y el pronóstico. Existe en el mercado un enzimoinmunoanálisis (EIA) para detectar anticuerpos IgG e IgM en el suero o el LCR. Con frecuencia, los estudios pronósticos utilizan títulos seriados de fijación del complemento; los títulos en aumento suponen un signo pronóstico desfavorable, mientras que los títulos en descenso son indicativos de mejoría. Se ha desarrollado una prueba de antígeno urinario coccidioideo, pero su sensibilidad relativamente baja (71%) limita su utilidad clínica. Las pruebas antigénicas en LCR, junto con las determinaciones de anticuerpos en este mismo líquido, pueden alcanzar un rendimiento diagnóstico del 98% en los pacientes con meningitis coccidioidea. La determinación sérica de (1-3)-β-D-glucano ha sufrido una evaluación limitada para la detección de la coccidioidomicosis y tiene un papel restringido (sensibilidad del 44%) en esta población. La Food and Drug Administration estadounidense concedió recientemente la aprobación de un análisis basado en PCR para detectar *Coccidioides* a partir de muestras clínicas. Pocos estudios clínicos se han publicado hasta la fecha, aunque parece que la sensibilidad de la PCR es parecida a la del cultivo (aproximadamente del 50%).

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con coccidioidomicosis primaria no requieren ningún tratamiento antifúngico específico. Se debe instaurar un tratamiento en las personas con factores de riesgo (v. tabla 64.3), como las receptoras de un trasplante de órganos, las infectadas por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las tratadas con dosis altas de corticoides o aquellas con indicios de una infección de excepcional gravedad. La coccidioidomicosis primaria en el tercer trimestre del embarazo o en el transcurso del puerperio precisa un tratamiento con anfotericina B.

Los pacientes inmunodeprimidos o con neumonía difusa han de recibir anfotericina B seguida de un azol (bien fluconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol o voriconazol) como tratamiento de mantenimiento. La duración mínima del tratamiento debe ser de 1 año. Los pacientes inmunodeprimidos deben continuar con un azol oral como profilaxis secundaria.

La neumonía cavitada crónica se ha de tratar con un azol oral durante al menos 1 año. En los individuos con una respuesta subóptima se puede emplear otro azol (p. ej., cambio de itraconazol a fluconazol), incrementar la dosis del azol en el caso del fluconazol o sustituir el azol por la anfotericina B. La cirugía es necesaria en caso de rotura de la cavidad hacia el espacio pleural, hemoptisis o lesiones resistentes localizadas.

El tratamiento de las infecciones diseminadas extrapulmonares no meníngeas se basa en la administración de azoles por vía oral, ya sea con fluconazol o con itraconazol (otras opciones son el isavuconazol, el posaconazol o el voriconazol). En los pacientes con afectación vertebral o una respuesta clínica inadecuada se recomienda el tratamiento con anfotericina B junto con el desbridamiento quirúrgico y la estabilización de la lesión.

La coccidioidomicosis meníngea se trata mediante la administración de fluconazol o itraconazol (alternativa secundaria debido a la deficiente penetración en el SNC) de forma indefinida. Otras alternativas son el isavuconazol, el posaconazol o el voriconazol. La administración intratecal de anfotericina B tan solo se recomienda en caso de fracaso del tratamiento con azoles como consecuencia de la toxicidad asociada a esta vía de administración.

Emergomicosis y adiaspiromicosis

Como resultado de los estudios taxonómicos moleculares, recientemente se han propuesto dos géneros nuevos (*Adiaspiromyces* y *Emergomyces*) a partir del antiguo género *Emmonsia* (hoy en día obsoleto). *Adiaspiromyces* incluye una especie que se han asociado a enfermedad en el ser humano. *A. crescens* (antiguamente *E. crescens)* es el patógeno de la adiaspiromicosis, una enfermedad pulmonar, por lo general de resolución espontánea, descrita en el capítulo 66.

El nuevo género propuesto, *Emergomyces,* abarca *Es. pasteurianus* como la especie tipo (antiguamente) y cuatro especies identificadas recientemente: *Es. africanus*, *Es. orientalis*, *Es. canadensis* y *Es. europaeus*. *Emergomyces* provoca enfermedad en el ser humano en pacientes inmunodeprimidos en Europa, Asia, África y Norteamérica. La especie con dimorfismo térmico *Es. pasteurianus* es la más extendida, mientras que *Es. africanus* es la micosis endémica que con frecuencia de diagnostica en Sudáfrica. El cuadro clínico clásico de la emergomicosis es el de una enfermedad diseminada, a menudo con afectación cutánea, en personas inmunodeprimidas. Las especies restantes de *Emergomyces* provocan infecciones poco frecuentes en Asia (*Es. orientalis*), Europa (*Es. europaeus*) y Norteamérica (*Es. canadensis*). Las especies del género *Emergomyces* se diferencian de las especies de tipo *Emmonsia* clásicas (*E. parva* [actualmente *B. parvus*]) y *E. crescens* (actualmente *A. crescens*) por la presencia de células levaduriformes, en lugar de adiasporas en la fase parasitaria.

Morfología

Las especies de *Emergomyces* son hongos térmicamente dimórficos que crecen como micelios a 25 °C y como levaduras a 37 °C. A 25 °C, las colonias crecen a un ritmo lento o moderado, y adoptan un aspecto cerebriforme y adquieren una coloración marrón clara con segmentos polvorientos con el tiempo. El microscopio óptico revela hifas hialinas tabicadas (de 1 a 1,5 µm de diámetro) con numerosos conidios ovales de paredes lisas. Los conidios nacen de tallos cortos desarrollados en perpendicular a una vesícula hinchada. Las vesículas dan lugar a 4-8 tallos o pedículos, cada uno de los cuales forma un conidio terminal, estableciendo una disposición en forma de flor de 4-8 conidios agrupados conjuntamente. Al madurar, los conidios adquieren paredes celulares tuberculadas distintivas. No se aprecian adiasporas en ninguno de los cultivos incubados a 37 o 40 °C.

Tras la incubación a 37 °C durante 10-14 días, los cultivos miceliales se convierten a la fase levaduriforme. Las colonias de levaduras son lisas y de un color beis o marrón claro. Las células levaduriformes son pequeñas (2 a 4 µm de diámetro), de paredes finas y de forma globosa u oval con una o varias yemas con una base estrecha. En ocasiones hay células más grandes con yemas con una base más ancha.

Epidemiología

Se han mencionado casos de emergomicosis en los cuatro continentes: Europa, Asia, África y Norteamérica. Por tanto, la información aún es escasa como para documentar la existencia de áreas específicas de endemicidad.

Los casos más frecuentes de emergomicosis se diagnostican en personas infectadas por el VIH en Sudáfrica, y la mayoría se atribuye a *Es. africanus*. Todos los casos sudafricanos se diagnosticaron inicialmente tras la introducción de una PCR de amplio espectro para el diagnóstico micótico y la identificación en 2008. Así pues, el aparente agrupamiento de los casos y la «aparición» del género *Emergomyces* en Sudáfrica pueden representar simplemente la mejoría de la detección del microorganismo etiológico más que la introducción de un nuevo patógeno oportunista. Todos los casos sudafricanos se produjeron en adultos con una infección por el VIH en su fase tardía, y en todos ellos había una afectación cutánea extensa. Aunque no hay datos de vigilancia de ámbito estatal en África, un estudio de vigilancia clínica y de laboratorio diagnosticó 17 casos de emergomicosis comprobados mediante cultivo en un período de 15 meses en hospitales públicos de Ciudad del Cabo. La detección molecular de *Es. africanus* se demostró tanto en muestras del suelo como del aire procedentes de Sudáfrica.

Es. pasteurianus es la especie más extendida y provoca enfermedad en tres continentes. Se han mencionado casos de emergomicosis por *Es. pasteurianus* en Italia, España, Francia, India, China y Sudáfrica. El resto de las especies está representado por uno a cuatro pacientes infectados en localizaciones geográficas concretas.

La práctica totalidad de los casos de emergomicosis se ha descrito en pacientes inmunodeprimidos. La mayoría de los casos se han diagnosticado en pacientes con una infección por el VIH avanzada o con otros defectos de la inmunidad celular, incluida la inmunosupresión por un trasplante de órganos.

Síndromes clínicos

La vía de infección principal, conservada entre las especies de *Emergomyces,* supuestamente es la inhalación de conidios transportados por el aire liberados desde micelios saprofitos en el suelo. Una vez en el tejido del huésped humano, los conidios del género *Emergomyces* se convierten en células levaduriformes capaces de replicarse y de diseminarse extrapulmonarmente. Todos los casos publicados de infección diseminada por el género *Emergomyces* se han producido en adultos inmunodeprimidos, y la inmensa mayoría de ellos sufría una infección por el VIH en su fase terminal. Todos los pacientes sudafricanos presentaban un recuento de linfocitos $CD4^+$ muy bajo (media, 16 células/mm^3), padecían una anemia intensa y mostraban lesiones cutáneas generalizadas. Las lesiones iban desde pápulas y placas eritematosas hasta placas costrosas, cenagosas y ulceradas. En la mayoría de los casos (85%) había signos en la radiografía de tórax similares a la tuberculosis. Aunque la inhalación es supuestamente la vía de infección, la enfermedad limitada a los pulmones es infrecuente. Se han descrito casos con diseminación extrapulmonar y afectación, además de la piel, de órganos como el hígado, los ganglios linfáticos y el cuello uterino. La ergomicosis diseminada parece ser una enfermedad progresiva en muchos pacientes, particularmente en los inmunodeprimidos, en los que las tasas de mortalidad se aproximan al 50% y, por tanto, está indicado un tratamiento antifúngico.

Diagnóstico de laboratorio

Las células levaduriformes del género *Emergomyces* se detectan fácilmente mediante el examen anatomopatológico de las biopsias cutáneas y pueden aislarse en cultivos de sangre, médula ósea, tejido respiratorio, tejido hepático, ganglios linfáticos y tejido cutáneo. No existen en el mercado análisis serológicos diseñados específicamente para la emergomicosis. Se ha mencionado una reactividad cruzada en el EIA antigénico de *Histoplasma* (galactomanano). Se han empleado métodos moleculares para detectar *Es. africanus* en muestras clínicas y ambientales y para identificar cepas cultivadas hasta el nivel de especie. La identificación suele lograrse amplificando y secuenciando la región del espaciador de transcripción interna (ITS) del gen ribosómico mediante cebadores ITS1 e ITS4, ITS1 y cebadores ITS2 o cebadores del 28S ADNr (subunidad grande o D1/D2). No existen en el mercado pruebas diagnósticas moleculares para el género *Emergomyces*.

Tratamiento

No existen ensayos controlados aleatorizados para dirigir el tratamiento de la emergomicosis diseminada. Por dicho motivo, parece prudente seguir las directrices de la Infectious Diseases Society of America para el tratamiento de otras micosis endémicas en personas inmunodeprimidas. En general, estas directrices incluyen la utilización de anfotericina B (preferiblemente en formulación lipídica), seguida de un antifúngico triazólico durante al menos 12 meses. Los pacientes que no logran una reconstitución inmunitaria pueden precisar ciclos de tratamiento más largos.

Histoplasmosis

La histoplasmosis se debe a la infección por dos variedades de *H. capsulatum: H. capsulatum* var. *capsulatum* y *H. capsulatum* var. *duboisii* (v. tabla 64.1). *H. capsulatum* var. *capsulatum* causa infecciones pulmonares y diseminadas en la mitad oriental de Estados Unidos y la mayor parte de Latinoamérica, mientras que *H. capsulatum* var. *duboisii* produce predominantemente lesiones cutáneas y óseas y se localiza en las zonas tropicales de África (v. fig. 64.2).

Morfología

Ambas variedades de *H. capsulatum* presentan dimorfismo térmico y son capaces de desarrollarse como formas filamentosas hialinas en la naturaleza y los cultivos a 25 °C y como una levadura intracelular de gemación en tejido y cultivos incubados a 37 °C (figs. 64.9 a 64.11; v. tabla 64.2). En cultivo, las formas miceliales de *H. capsulatum* var. *capsulatum* y var. *duboisii* no se diferencian entre sí a escala macroscópica ni microscópica. Las colonias filamentosas crecen lentamente y se desarrollan como colonias de hifas blanquecinas o marrones tras un período de varios días a 1 semana. La forma filamentosa produce dos tipos de conidios: 1) macroconidios esféricos de pared gruesa y gran tamaño (8 a 15 µm) con proyecciones espiculares (macroconidios tuberculados) que surgen de conidióforos cortos (fig. 64.12; v. fig. 64.1) y 2) microconidios ovalados pequeños (2 a 4 µm) con paredes lisas o algo rugosas, sésiles o situados en pedúnculos cortos (v. figs. 64.1 y 64.12). Las formas levaduriformes presentan una pared delgada, son ovaladas y miden entre 2 y 4 µm (var. *capsulatum*) (v. fig. 64.10) o bien poseen una pared más gruesa y un tamaño comprendido entre 8 y 15 µm (var. *duboisii*) (v. fig. 64.11). Las levaduras de ambas variedades de *H. capsulatum* son intracelulares *in vivo* y son uninucleadas (v. figs. 64.10 y 64.11).

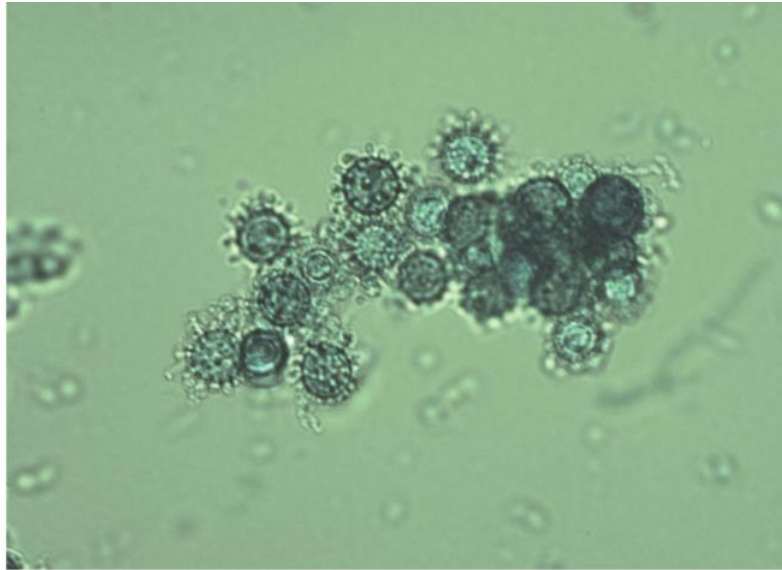


FIG. 64.9 Fase micelial de *Histoplasma capsulatum* que muestra macroconidios con forma de tubérculo.

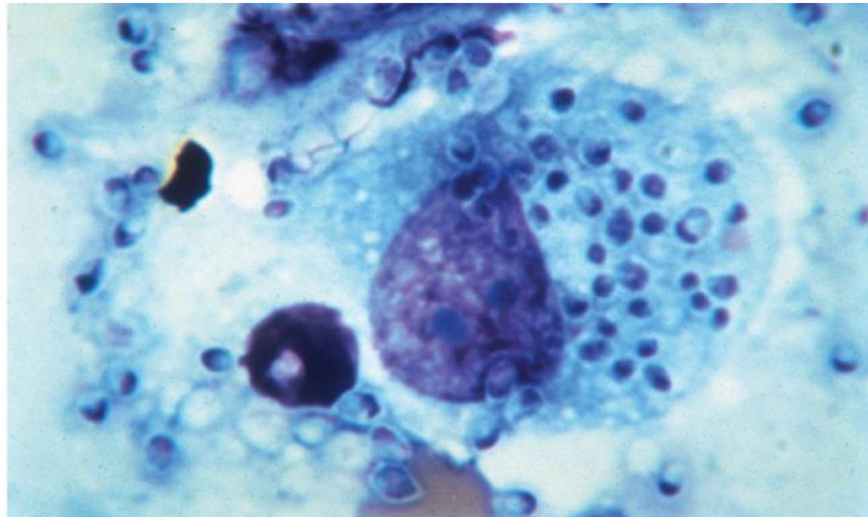


FIG. 64.10 Preparación teñida con Giemsa en la que se aprecia la fase levaduriforme intracelular de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

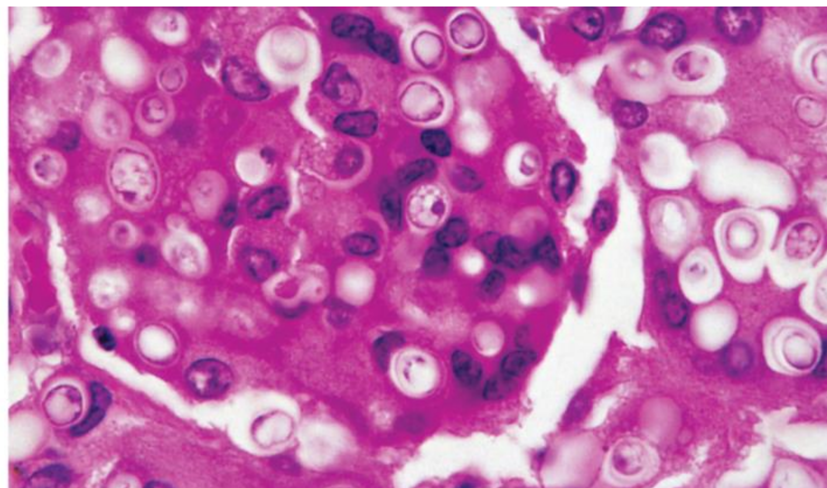


FIG. 64.11 Corte tisular teñido con hematoxilina-eosina en el que se observan las formas levaduriformes intracelulares de *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. (De Connor, D.H., Chandler, F.W., Schwartz, D.A., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

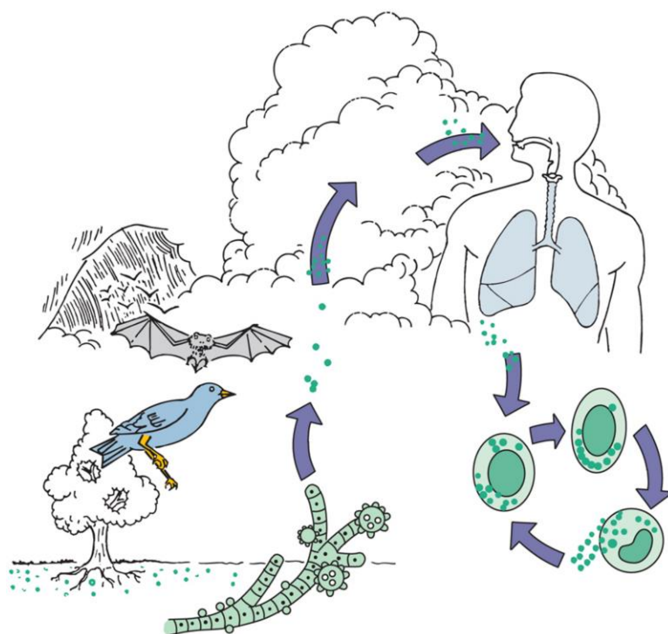


FIG. 64.12 Ciclo vital de las fases micelial (saprobia) y levaduriforme (parasitaria) de *Histoplasma capsulatum*.

Epidemiología

La histoplasmosis producida por la variedad *capsulatum* se localiza en las extensas regiones de los valles de los ríos Ohio y Misisipi en Estados Unidos, en México, en Centroamérica y en Sudamérica (v. fig. 64.2 y tabla 64.1). Parece que los brotes de histoplasmosis se producen después de alteraciones ambientales al aire libre en estados no endémicos, como California, Florida, Idaho, Minnesota, Montana, Nueva York, Dakota del Norte y Carolina del Sur. También se han descrito casos en India, China y Sudáfrica. La histoplasmosis debida a la variedad *duboisii,* o histoplasmosis africana, se distribuye en las zonas tropicales de África (como Gabón, Uganda y Kenia) (v. fig. 64.2 y tabla 64.1).

El hábitat natural de la forma micelial de ambas variedades de *H. capsulatum* es el suelo con un elevado contenido en nitrógeno, como el existente en áreas contaminadas por excrementos de ave o murciélago. Los brotes de histoplasmosis se han asociado a la exposición a dormideros de aves, cuevas, edificios deteriorados y proyectos de renovación urbana con actividades de excavación y demolición. Se cree que los brotes son consecuencia de la formación de partículas aerosolizadas portadoras de macroconidios y fragmentos miceliales a partir del suelo alterado y de su ulterior inhalación por parte de los individuos expuestos (v. fig. 64.12). Aunque las tasas de ataque pueden alcanzar un 100% en algunas de estas exposiciones, la mayoría de los casos suelen ser asintomáticos y únicamente se detectan por medio de pruebas cutáneas. Los individuos inmunodeprimidos y los niños presentan una tendencia más acusada a padecer una enfermedad sintomática con cualquiera de las variedades de *Histoplasma*. La reactivación del proceso y su diseminación son frecuentes en las personas inmunodeprimidas, especialmente las afectadas por el sida.

Síndromes clínicos

La vía habitual de infección por ambas variedades de *Histoplasma* consiste en la inhalación de microconidios, que germinan para dar lugar a levaduras en el interior del pulmón, donde pueden permanecer localizadas o bien diseminarse por vía hematógena o linfática (caso clínico 64.3 y v. fig. 64.12). Los microconidios son fagocitados con rapidez por los macrófagos y los neutrófilos pulmonares, y se cree que su conversión a la forma de levadura parasitaria se da en el interior de estas células.

Caso clínico 64.3 Histoplasmosis diseminada

Mariani y Morris (*Infect Med* 24[Suppl 8]:17-19, 2007) describieron un caso de histoplasmosis diseminada en una paciente con sida. Se trataba de una mujer de El Salvador de 42 años que fue ingresada en el hospital para valorar una dermatosis progresiva que afectaba a la narina, la mejilla y el labio derechos, a pesar del tratamiento antibiótico. La mujer era positiva para el VIH (recuento de linfocitos CD4 de 21/µl) y había residido en Miami durante los últimos 18 años. La lesión comenzó en la narina derecha 3 meses antes del ingreso. La mujer acudió a consulta y recibió tratamiento con antibióticos orales, sin respuesta. Durante los 2 meses siguientes la lesión creció hasta afectar a la narina derecha y la región malar y se acompañó de fiebre, malestar y pérdida de 25 kg de peso. Se desarrolló un área necrótica en la parte superior de la narina derecha, que se extendió hasta el labio superior. Se planteó el diagnóstico de sospecha de leishmaniasis, en parte por el país de origen de la paciente y la posible exposición a picaduras por flebotomos.

Los estudios de laboratorio mostraron anemia con linfopenia. La radiografía de tórax fue normal y la tomografía computarizada craneal mostró una masa de tejidos blandos en la cavidad nasal derecha. La valoración anatomopatológica de la biopsia cutánea mostró inflamación crónica con levaduras de gemación intracitoplasmáticas. El cultivo de la biopsia mostró la presencia de *Histoplasma capsulatum* y los resultados de una prueba para detección del antígeno de *Histoplasma* en la orina fueron positivos. La paciente recibió tratamiento con anfotericina B seguida de itraconazol con buenos resultados.

Este caso muestra la capacidad de *H. capsulatum* de permanecer latente durante muchos años y reactivarse cuando el huésped se encuentra inmunodeprimido. Las manifestaciones cutáneas de la histoplasmosis suelen ser consecuencia de la progresión de una enfermedad de primaria (latente) a diseminada. La histoplasmosis no es endémica en el sur de Florida, pero sí en gran parte de Latinoamérica, donde la paciente había vivido antes de trasladarse a Miami. Un elevado índice de sospecha y la confirmación mediante biopsia cutánea, cultivos y determinación de antígenos en la orina resultan fundamentales para realizar un tratamiento oportuno y adecuado de la histoplasmosis diseminada.

Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *capsulatum*

La presentación clínica de la histoplasmosis producida por *H. capsulatum* var. *capsulatum* depende de la intensidad de la exposición y el estado inmunológico del huésped. Un 90% de los individuos sometidos a una exposición leve presenta una infección asintomática. Sin embargo, la mayoría de las personas muestran síntomas tras su exposición a un inóculo de gran tamaño. La forma de resolución espontánea de la histoplasmosis pulmonar aguda se caracteriza por un proceso seudogripal con fiebre, escalofríos, cefalea, tos, mialgia y dolor torácico. Pueden existir indicios radiológicos de linfadenopatía hiliar o mediastínica e infiltrados pulmonares parcheados. La mayoría de las infecciones agudas remiten en ausencia de asistencia complementaria y no exigen la administración de tratamiento antifúngico específico alguno. En algunos casos poco frecuentes, generalmente tras una exposición de gran intensidad, se puede observar un síndrome disneico agudo. En alrededor del 10% de los pacientes se puede apreciar la presencia de secuelas inflamatorias, como una linfadenopatía persistente con obstrucción bronquial, artritis, artralgias o pericarditis. Otra complicación infrecuente de la histoplasmosis es un trastorno conocido como **fibrosis mediastínica,** en la que la persistencia de la respuesta del huésped frente al microorganismo puede originar una fibrosis masiva con constricción de ciertas estructuras mediastínicas, como el corazón y los grandes vasos.

La histoplasmosis pulmonar progresiva puede seguir a la infección aguda en cerca de 1 de cada 100.000 casos/año. Los síntomas pulmonares crónicos se asocian a la presencia de cavidades apicales y fibrosis, y son más probables en los pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente previa. Por lo general, estas lesiones no remiten de forma espontánea y la persistencia del microorganismo provoca un proceso progresivo de destrucción y fibrosis desencadenado por la respuesta inmunitaria del huésped.

La histoplasmosis diseminada sigue a la infección aguda en 1 de cada 2.000 adultos y es notablemente más frecuente en niños y en adultos inmunodeprimidos. La enfermedad diseminada puede adquirir una evolución crónica, subaguda o aguda. La histoplasmosis crónica diseminada se caracteriza por pérdida de peso y fatiga, acompañada o no de fiebre. Es frecuente la presencia de úlceras bucales y hepatoesplenomegalia.

La histoplasmosis diseminada subaguda se caracteriza por fiebre, pérdida de peso y malestar. Son notorias las úlceras orofaríngeas y la hepatoesplenomegalia. La afectación de la médula ósea puede producir anemia, leucopenia y trombocitopenia. Otras localizaciones que pueden verse afectadas son las glándulas suprarrenales, las válvulas cardíacas y el SNC. En ausencia de tratamiento, la histoplasmosis diseminada subaguda comporta la muerte del paciente en un plazo de 2 a 24 meses.

La histoplasmosis diseminada aguda constituye un proceso fulminante que afecta sobre todo a los individuos con una acusada inmunodepresión, como pacientes con sida, receptores de un trasplante de órganos y pacientes tratados con corticoides u otros fármacos inmunodepresores. Por otra parte, los niños menores de 1 año y los adultos con afecciones inmunodepresoras también presentan riesgo de contraer la infección con posterioridad a una exposición suficiente al hongo. A diferencia de otras formas de histoplasmosis, la enfermedad diseminada aguda puede cursar con un cuadro semejante al del *shock* séptico, con fiebre, hipotensión, infiltrados pulmonares y disnea aguda. El paciente también puede presentar úlceras y hemorragias bucales y gastrointestinales, insuficiencia suprarrenal, meningitis o endocarditis. En ausencia de tratamiento, la histoplasmosis diseminada aguda provoca la muerte en días o semanas.

Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii*

A diferencia de lo que se observa en la histoplasmosis clásica, las lesiones pulmonares son infrecuentes en la histoplasmosis africana. La forma localizada de histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii* representa un proceso crónico caracterizado por una linfadenopatía regional con lesiones cutáneas y óseas. Las lesiones cutáneas son papulosas o nodulares y dan lugar a abscesos que se ulceran posteriormente. Alrededor de una tercera parte de los pacientes presenta lesiones óseas en las que destacan la osteólisis y la afectación de las articulaciones contiguas. Los huesos del cráneo, el esternón, las costillas y las vértebras resultan afectados con una mayor frecuencia, a menudo con abscesos y fístulas suprayacentes.

En los individuos muy inmunodeprimidos se puede observar una forma diseminada más fulminante de la histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii*. Se produce una diseminación por vía hematógena y linfática a la médula ósea, el hígado, el bazo y otros órganos que se caracteriza por la presencia de fiebre, linfadenopatía, anemia, pérdida de peso y organomegalia. Esta forma de la enfermedad es siempre mortal, excepto en los pacientes que reciben un diagnóstico y tratamiento precoces.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la histoplasmosis se puede efectuar mediante microscopia directa, cultivos de sangre, médula ósea u otro material clínico y pruebas serológicas, como la detección de antígeno en sangre, LCR y orina (tabla 64.4; v. tabla 64.2). La fase levaduriforme del microorganismo se detecta en el esputo, líquido de lavado broncoalveolar, frotis de sangre periférica, muestras de médula ósea y tejidos teñidos con Giemsa, GMS o PAS (v. fig. 64.10). En los cortes tisulares, las células de *H. capsulatum* var. *capsulatum* son células levaduriformes, uninucleadas, hialinas, esféricas a ovaladas, de diámetro comprendido entre 2 y 4 µm, y portan gemaciones solitarias unidas a ellas por una estrecha base. Las células suelen ser intracelulares y aparecen formando grupos. Las células de *H. capsulatum* var. *duboisii* también son células levaduriformes intracelulares uninucleadas, aunque son notablemente mayores (8 a 15 µm) y presentan unas gruesas paredes con «doble contorno». Por lo general, se hallan en el interior de macrófagos y células gigantes (v. fig. 64.11).

Tabla 64.4

Pruebas analíticas de detección de la histoplasmosis

Prueba	SENSIBILIDAD (% DE VERDADEROS POSITIVOS) EN LA ENFERMEDAD		
	Diseminada	**Pulmonar crónica**	**De resolución espontánea**[a]
Antígeno	92	21	39
Cultivo	85	85	15
Anatomía patológica	43	17	9
Serología	71	100	98

[a] Comprende histoplasmosis pulmonar aguda, síndrome reumático y pericarditis.

De Wheat, L.J., 2004. Endemic mycoses. En: Cohen, J., Powderly, W.G. (eds.). *Infectious Diseases,* second ed. Mosby, St. Louis, MO.

Los cultivos de muestras respiratorias, sangre, médula ósea y tejido resultan de utilidad en los pacientes con enfermedad diseminada como consecuencia de la elevada cantidad de hongos. Su valor se ve reducido en la enfermedad de resolución espontánea o localizada (v. tabla 64.4). El desarrollo *in vitro* de la forma micelial es lento y, una vez aislada, se debe confirmar la identificación mediante la conversión a la fase de levadura o la aplicación de pruebas de exoantígenos o hibridación de ácidos nucleicos. Como sucede en el caso de otros patógenos dimórficos, los cultivos de *Histoplasma* se deben manipular en el interior de una cabina de bioseguridad.

El diagnóstico serológico de la histoplasmosis incluye la realización de pruebas de detección de antígenos y anticuerpos (v. tabla 64.2). Entre las pruebas de detección de anticuerpos se encuentra la prueba de FC y la prueba de ID. Por lo general, estas pruebas se realizan de forma conjunta con el fin de maximizar la sensibilidad y la especificidad, aunque ninguna de ellas resulta útil en el contexto agudo y ambas suelen arrojar resultados negativos en los pacientes inmunodeprimidos con una infección diseminada. Existe en el mercado un EIA para detectar anticuerpos IgG e IgM en suero o en LCR.

La detección del antígeno de *Histoplasma* en plasma y orina por medio del enzimoinmunoanálisis se ha convertido en una prueba de gran utilidad, en especial en el diagnóstico de la enfermedad diseminada (v. tablas 64.2 y 64.4). La sensibilidad de la detección antigénica es mayor en las muestras de orina que en las de sangre, y abarca de un 21% en la enfermedad pulmonar crónica a un 92% en la forma diseminada. Las determinaciones seriadas del antígeno se pueden usar para valorar la respuesta al tratamiento y confirmar la recidiva de la enfermedad. La detección de anticuerpos IgG e IgM en el LCR frente a *Histoplasma* complementa a la detección de antígenos y mejora la sensibilidad (98%) para el diagnóstico de la meningitis por *Histoplasma*. Tanto el BDG como la PCR han sido de utilidad para el diagnóstico de la histoplasmosis. Mientras que el primero tiene una sensibilidad y una especificidad modestas (87 y 65%, respectivamente), la PCR ha demostrado tener una sensibilidad (100%) y una especificidad (95%) excelentes y se ha aplicado a una amplia gama de muestras clínicas.

Tratamiento

La primera decisión ha de centrarse en la necesidad de un tratamiento antifúngico específico, ya que la mayoría de los pacientes con histoplasmosis se recupera en ausencia de tratamiento. Algunos individuos inmunodeprimidos afectados por una forma más grave de la infección pueden presentar síntomas prolongados y beneficiarse de la administración de itraconazol. En los casos de histoplasmosis pulmonar aguda grave con hipoxemia y síndrome disneico agudo se debe administrar anfotericina B seguida de itraconazol por vía oral (otras alternativas son el fluconazol, el isavuconazol, el posaconazol y el voriconazol) para completar un ciclo de 12 semanas.

La histoplasmosis pulmonar crónica también requiere tratamiento, ya que suele progresar en ausencia de este. Se recomienda utilizar anfotericina B seguida de itraconazol u otro azol durante un período de 12 a 24 meses.

En general, la histoplasmosis diseminada responde adecuadamente al tratamiento con anfotericina B. Una vez estabilizado, el paciente puede recibir itraconazol por vía oral (otras alternativas son el fluconazol, el isavuconazol, el posaconazol y el voriconazol) a lo largo de un período comprendido entre 6 y 18 meses. Los individuos con sida pueden precisar un tratamiento de por vida con itraconazol. Entre los azoles alternativos están el isavuconazol, el posaconazol, el voriconazol y el fluconazol; sin embargo, se ha descrito resistencia secundaria al fluconazol en pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento crónico.

La histoplasmosis del SNC siempre es mortal en el paciente no tratado. El fármaco de elección es la anfotericina B, seguida de fluconazol durante un período de 9 a 12 meses.

Los pacientes con histoplasmosis mediastínica obstructiva grave han de recibir un tratamiento basado en anfotericina B. El itraconazol se emplea en el tratamiento ambulatorio.

Paracoccidioidomicosis

La paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica causada por los patógenos dimórficos *P. brasiliensis* y *P. lutzii*. Esta infección se conoce también como **blastomicosis sudamericana,** y representa la principal micosis producida por un hongo patógeno dimórfico en los países latinoamericanos. La paracoccidioidomicosis primaria suele afectar a individuos jóvenes y constituye un proceso pulmonar de resolución espontánea. En esta fase rara vez muestra una evolución aguda o subaguda progresiva. La reactivación de una lesión latente primaria puede tener lugar algunos años después y originar una entidad pulmonar progresiva crónica con o sin afectación de otros órganos.

Morfología

La fase filamentosa de *P. brasiliensis/P. lutzii* crece lentamente *in vitro* a 25 °C. Tras un período de incubación de 3 a 4 semanas se observa la presencia de colonias blancas que finalmente adoptan un aspecto aterciopelado. También se pueden observar colonias arrugadas glabras de color marrón. La forma micelial no es descriptiva ni diagnóstica, y muestra hifas tabicadas hialinas con clamidoconidios intercalados. La identificación específica se basa en la conversión a la fase levaduriforme o mediante pruebas de exoantígenos.

La forma típica en fase de levadura se observa en tejidos y cultivos incubados a 37 °C. Las células levaduriformes ovaladas o redondas de tamaño variable (diámetro de 3 a más de 30 μm) con paredes refringentes dobles y yemas solitarias o múltiples (blastoconidios) son características de este hongo (fig. 64.13). Los blastoconidios se conectan a la célula progenitora a través de un delgado istmo y una única célula puede originar seis o más blastoconidios de diferentes tamaños, la denominada morfología en «rueda de timón». La variabilidad del tamaño y el número de blastoconidios y su conexión con la célula progenitora son características distintivas del patógeno (v. fig. 64.13). La tinción de GMS es la más adecuada para revelar dichas características, aunque también pueden visualizarse en tejidos teñidos con H-E o preparaciones de material clínico tratado con KOH.

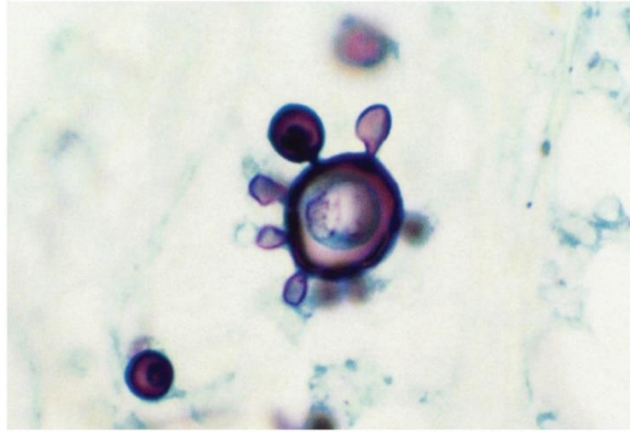


FIG. 64.13 Forma levaduriforme teñida con metenamina argéntica de Gomori de *Paracoccidioides brasiliensis*. Se aprecia la morfología de «rueda de timón» con numerosas yemas. (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Epidemiología

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad endémica en Latinoamérica, aunque es más prevalente en Sudamérica que en Centroamérica (v. fig. 64.2). La incidencia más alta corresponde a Brasil, seguido de Colombia, Venezuela, Ecuador y Argentina. Todos los pacientes diagnosticados fuera de Latinoamérica habían vivido previamente en esta región. La ecología de las zonas endémicas incluye una humedad elevada, una vegetación exuberante, temperaturas moderadas y suelo ácido. Estas condiciones imperan en los ríos de la selva amazónica y en pequeños bosques autóctonos de Uruguay. Se ha recuperado *P. brasiliensis* a partir de muestras edáficas obtenidas en estas áreas; sin embargo, no se conoce adecuadamente el nicho ecológico del patógeno. Se considera que la vía de entrada en el huésped consiste en la inhalación o la inoculación traumática del hongo (fig. 64.14), aunque tampoco se ha caracterizado de manera detallada. La infección natural se ha comprobado exclusivamente en los armadillos.

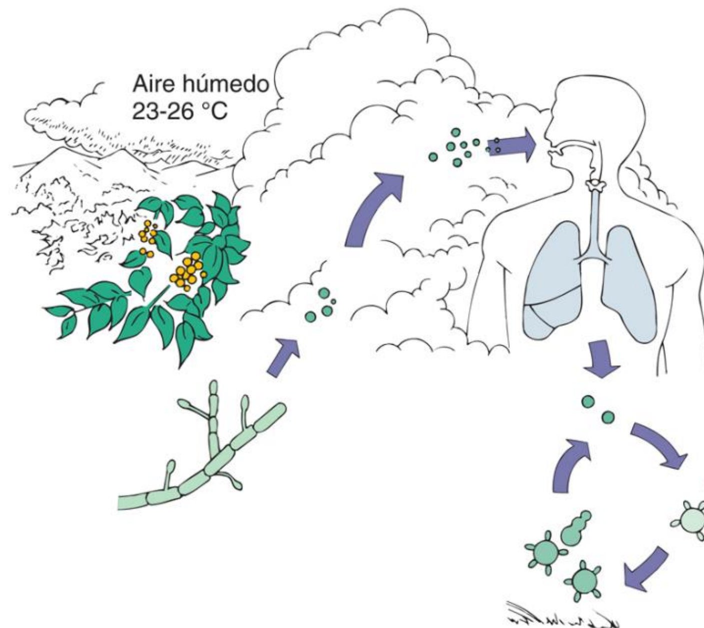


FIG. 64.14 Ciclo vital de las fases micelial (saprobia) y levaduriforme (parasitaria) de *Paracoccidioides brasiliensis*.

A pesar de que los niños pueden contraer la infección (incidencia máxima 10 a 19 años), la enfermedad sintomática es poco frecuente en niños y adolescentes. En el adulto, la enfermedad se observa más a menudo en hombres de edades comprendidas entre 30 y 50 años. La inhibición de la transición desde el micelio a la levadura mediada por los estrógenos puede ser la responsable del cociente 15:1 entre hombres y mujeres de la enfermedad clínica. La mayoría de los pacientes con enfermedad con manifestaciones clínicas residen en zonas rurales y tienen un contacto directo con el suelo. No se ha descrito ninguna epidemia ni la transmisión horizontal en el ser humano. La forma aguda progresiva de esta entidad se ha relacionado con una reducción de la inmunidad celular.

Síndromes clínicos

La paracoccidioidomicosis puede ser subclínica o progresiva con formas pulmonares agudas o crónicas o formas diseminadas agudas, subagudas o crónicas de la enfermedad. La mayoría de las infecciones primarias remiten espontáneamente; no obstante, el microorganismo puede persistir en estado de latencia durante períodos prolongados y reactivarse posteriormente para provocar una enfermedad clínica concomitante con alteración de las defensas inmunitarias. En pacientes jóvenes y en individuos inmunodeprimidos con una notable linfadenopatía, organomegalia, afectación medular y manifestaciones osteoarticulares semejantes a la osteomielitis se observa una forma diseminada subaguda. La fungemia recurrente comporta la diseminación del patógeno y da lugar a abundantes lesiones cutáneas. Esta forma de la enfermedad no se asocia a lesiones pulmonares y mucosas.

Habitualmente, los adultos acuden a consulta con una forma pulmonar crónica caracterizada por la presencia de problemas respiratorios, que constituyen con frecuencia la única manifestación de la infección. La enfermedad evoluciona lentamente a lo largo de meses o años con una tos persistente, esputo purulento, dolor torácico, pérdida de peso, disnea y fiebre. Las lesiones pulmonares son nodulares, infiltrantes, fibróticas y cavitarias.

A pesar de que un 25% de los afectados presenta solamente manifestaciones pulmonares de la enfermedad, la infección puede diseminarse a localizaciones extrapulmonares en ausencia de diagnóstico y tratamiento. Las localizaciones extrapulmonares más señaladas son la piel y la mucosa, los ganglios linfáticos, las glándulas suprarrenales, el hígado, el bazo, el SNC y los huesos. Las lesiones mucosas son dolorosas, se ulceran y suelen localizarse en la boca, los labios, las encías y el paladar. Más del 90% de los afectados son hombres.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se fundamenta en la demostración de la presencia de formas levaduriformes características en el examen microscópico del esputo, el líquido del lavado broncoalveolar, las muestras de raspado o la biopsia de las úlceras, el drenaje de pus de los ganglios linfáticos, el LCR o el tejido (v. tabla 64.2). La visualización del microorganismo se lleva a cabo por medio de diversos métodos de tinción, como la fluorescencia con blanco de calcoflúor, H-E, GMS, PAS o Papanicolaou (v. fig. 64.13). La presencia de múltiples yemas diferencia a *P. brasiliensis/P. lutzii* de *Cryptococcus neoformans* y *B. dermatitidis*.

El aislamiento *in vitro* del hongo debe confirmarse mediante la demostración de su dimorfismo térmico o las pruebas de exoantígenos (detección de exoantígenos 1, 2 y 3). Es preciso manipular los cultivos en una cabina de bioseguridad.

Las pruebas serológicas de ID o FC pueden resultar de utilidad para elaborar el diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento (v. tabla 64.2). Hasta el momento, la aplicación de la detección de antígenos y de pruebas diagnósticas basadas en PCR ha sido limitada.

Tratamiento

El itraconazol es el fármaco de elección frente a casi todas las formas de la enfermedad; por lo general se administra durante un período de al menos 6 meses. Las infecciones de mayor gravedad o resistencia pueden necesitar un tratamiento con anfotericina B seguido de itraconazol o sulfamidas. Son frecuentes las recidivas asociadas al tratamiento con sulfamidas, cuya dosis y duración deben ajustarse en función de parámetros clínicos y micológicos. El fluconazol posee actividad frente al microorganismo, aunque las frecuentes recidivas han limitado su administración como tratamiento de la enfermedad.

Talaromicosis (peniciliosis) por *Talaromyces marneffei*

La talaromicosis por *T. marneffei* es una micosis diseminada producida por el hongo dimórfico *Talaromyces* (antiguamente *Penicillium*) *marneffei*. Esta infección afecta al sistema fagocítico mononuclear y se registra principalmente en personas infectadas por el VIH en la zona tropical de Asia, especialmente en Tailandia, nordeste de India, China, Hong Kong, Vietnam y Taiwán (v. fig. 64.2).

Morfología

T. marneffei es la única especie patógena dimórfica del género *Talaromyces*. En su fase micelial en cultivos a 25 °C desarrolla estructuras esporuladoras características de este género (v. fig. 64.1). El proceso de identificación se ve facilitado por la formación de un pigmento rojo soluble que difunde hacia el agar (v. tabla 64.3).

En los cultivos y en los tejidos a 37 °C, *T. marneffei* crece como un microorganismo levaduriforme que se divide por fisión y presenta un tabique transversal (fig. 64.15). La forma en fase de levadura es intracelular *in vivo*, por lo que remeda la infección por *H. capsulatum*, aunque es más pleomorfa y alargada y carece de yemas (v. tabla 64.2 y figs. 64.10 y 64.15).

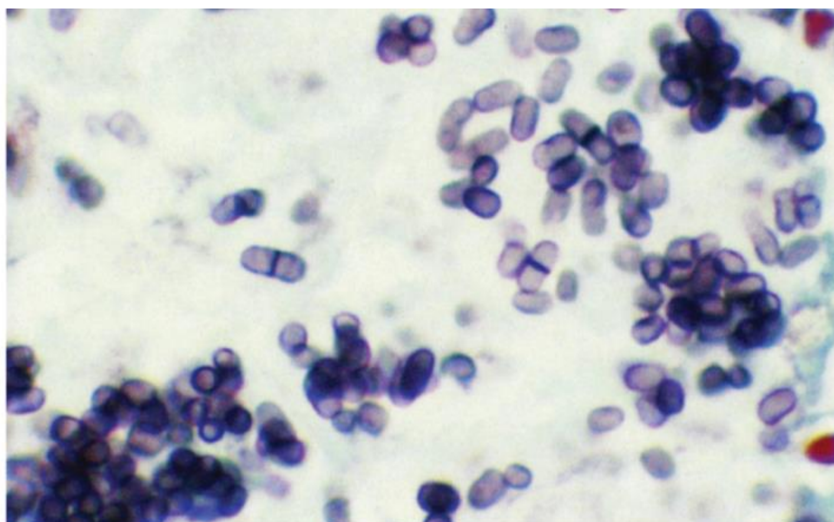


FIG. 64.15 Formas levaduriformes teñidas con metenamina argéntica de Gomori de *Talaromyces marneffei*, incluidas formas con un tabique único, transversal, ancho *(centro)*. (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Epidemiología

T. marneffei se ha erigido en un destacado patógeno fúngico en las personas infectadas por el VIH en el Sudeste Asiático (v. fig. 64.2). Se han comunicado casos importados en Europa y Estados Unidos. A pesar de que la infección se ha descrito predominantemente en pacientes con VIH/sida, su epidemiología está cambiando gracias a un mejor control de la infección por el VIH a nivel mundial, y también son vulnerables personas no infectadas por el VIH, como aquellas con una inmunodeficiencia celular o los pacientes tratados con terapias de anticuerpos monoclonales (p. ej., anti-CD20) e inhibidores de cinasa. La talaromicosis (peniciliosis) por *T. marneffei* constituye actualmente un indicador precoz de infección por el VIH en el Sudeste Asiático. Aunque *T. marneffei* se aisló inicialmente en una rata del bambú (*Rhizomys sinensis*) en Vietnam en 1956, probablemente el factor de riesgo más importante sea la exposición a tierra y materia en descomposición, especialmente en condiciones húmedas y lluviosas; los trabajos agrícolas se han asociado de forma independiente a un aumento del riesgo. Los intentos de aislamiento del microorganismo a partir del suelo han tenido éxitos limitados y aún no existe ninguna prueba de que haya un reservorio ambiental. Cabe destacar el hecho de que las cepas aisladas de la rata del bambú y de los seres humanos comparten fenotipos idénticos. Esto sugiere que, o los roedores son vectores para la infección en el ser humano, o que tanto los seres humanos como los roedores se infectan a partir de una fuente aún sin identificar. Se ha referido un caso de infección adquirida en el laboratorio en un individuo inmunodeprimido expuesto a la forma micelial en cultivo.

Síndromes clínicos

La talaromicosis por *T. marneffei* se debe a la inhalación de conidios de este hongo presentes en el medio ambiente por parte de un sujeto susceptible y el desarrollo de la infección diseminada. La infección puede remedar la tuberculosis, la leishmaniasis y otras infecciones oportunistas relacionadas con el sida, como la histoplasmosis y la criptococosis. Los pacientes presentan fiebre, tos, infiltrados pulmonares, linfadenopatía, organomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Las lesiones cutáneas reflejan la diseminación hematógena y son semejantes a las del molusco contagioso en la cara y el tronco.

Diagnóstico de laboratorio

T. marneffei se recupera con facilidad de muestras clínicas, como las de sangre, médula ósea, lavado broncoalveolar y tejidos. El aislamiento en cultivos incubados entre 25 y 30 °C de una forma micelial con la morfología típica de *Penicillium* y un pigmento rojo difusible es muy característico del patógeno. La conversión a la fase de levadura a 37 °C confirma el diagnóstico de sospecha. La detección microscópica de las levaduras elípticas de fisión en el interior de fagocitos en frotis de médula ósea, lesiones cutáneas ulceradas o de ganglios linfáticos o en preparaciones de capa leucoplaquetaria tiene capacidad diagnóstica (v. fig. 64.15). Se han desarrollado pruebas serológicas que detectan antígenos y anticuerpos, aunque no hay pruebas comerciales estandarizadas. La PCR y la secuenciación del ácido desoxirribonucleico se han aplicado tanto para la detección directa en muestras clínicas como para la identificación del patógeno en el cultivo.

Tratamiento

A menudo se emplean la anfotericina B, el voriconazol y el itraconazol para tratar las infecciones por *T. marneffei*. La administración de anfotericina B durante 2 semanas se debe seguir de itraconazol a lo largo de otras 10 semanas. Los pacientes con sida pueden precisar un tratamiento de por vida con itraconazol o voriconazol para evitar la recidiva de la infección. El tratamiento con fluconazol se ha asociado a una elevada tasa de fracaso, por lo que no se recomienda. Pueden usarse equinocandinas, así como isavuconazol, posaconazol y terbinafina, pero se necesitan más datos.

Bibliografía

Armstrong PA, et al. Multistate epidemiology of histoplasmosis, United States, 2011-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:425–431.
Brown J, et al. Coccidioidomycosis: epidemiology. *Clin Epidemiol*. 2013;5:185–197.
Connor DH, et al. *Pathology of infectious diseases*. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 1997.
Dukik K, et al. Novel taxa of thermally dimorphic systemic pathogens in the *Ajellomycetaceae* (*Onygenales*). *Mycoses*. 2017;60:296–309.
Restrepo A, et al. Paracoccidioidomycosis: Latin Americas own fungal disorder. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6:303–311.
Roy M, et al. A large community outbreak of blastomycosis in Wisconsin with geographic and ethnic clustering. *Clin Infect Dis*. 2013;57:655–662.
Schwartz IS, et al. Emergomyces: a new genus of dimorphic fungal pathogens causing disseminated disease among immunocompromised persons globally. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018;12:44–50.
Scully MC, Baddley JW. Epidemiology of histoplasmosis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018;12:51–58.
Smith JA, Kauffman CA. Blastomycosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:173–180.
Thompson III GR, Gomez BL. Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, and other dimorphic fungi causing systemic mycoses. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Vanittanakom N, et al. *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:95.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 44 años de Ottumwa, Iowa, decidió limpiar la chimenea usando una bola de jugar a los bolos, que se estrelló en la chimenea entre una nube de polvo, suciedad y plumas. Diez días después, su hijo y su esposa, que estaban en el salón cuando tiró la bola, ingresaron en el hospital con fiebre, tos e infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax.

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

    a. Fiebre del valle.
    b. Blastomicosis pulmonar aguda.
    c. Legionelosis.
    d. Histoplasmosis pulmonar aguda.

2. ¿Cómo confirmaría usted el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría usted a estos pacientes?

65: Micosis oportunistas

George es un hombre de 45 años al que se le realizó un alotrasplante de células madre en el marco del tratamiento de una leucemia aguda. El trasplante evolucionó bien y George recibió el alta después del prendimiento del injerto. Durante la intervención del trasplante, los médicos de George instauraron una pauta antifúngica con voriconazol como profilaxis de la aspergilosis, que había constituido un problema en el hospital durante los últimos años. Tras recibir el alta, George se recuperó bien y mantuvo la profilaxis antifúngica; sin embargo, en una visita clínica 140 días después del trasplante se observó un exantema y un incremento de los parámetros de la función hepática. Una semana después comenzó a presentar diarrea sanguinolenta, y su médico de cabecera consideró la posibilidad de una enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Se realizó una biopsia rectal que confirmó esta sospecha y se intensificó la pauta inmunodepresora, al igual que la dosis diaria de voriconazol. Los signos y síntomas de la EICH se mantuvieron y George hubo de ingresar de nuevo en el hospital, donde se apreció que se encontraba confuso, febril y disneico. Una radiografía de tórax reveló un infiltrado cuneiforme en el campo pulmonar inferior derecho y las pruebas de imagen de los senos mostraron una opacificación bilateral.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de este proceso?
2. ¿Qué patógenos fúngicos consideraría en un paciente inmunodeprimido que recibe tratamiento profiláctico con voriconazol?
3. ¿Cómo elaboraría el diagnóstico?
4. ¿Qué pauta terapéutica instauraría?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Candidiasis

Palabras clave

Candida, seudohifas, exógeno, levaduras y seudohifas, inmunodeprimido, candidiasis vaginal, orofaríngea.

Biología, virulencia y enfermedad

- Levaduras oportunistas que causan infecciones que van desde enfermedad de mucosas superficiales y cutáneas hasta enfermedad de diseminación hematógena, a menudo mortal.
- La inmensa mayoría de las infecciones están causadas por cinco especies principales: *Candidad albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis* y *C. krusei.*
- La morfología oscila desde levaduras en gemación a seudohifas e hifas verdaderas.
- La reproducción se basa en la formación de blastoconidios (yemas).
- Constituye el grupo más importante de patógenos micóticos oportunistas.
- Puede adquirirse en la comunidad (infecciones mucosas) o asociarse al hospital (enfermedad invasiva).

Epidemiología

- El género *Candida* es un colonizador conocido del ser humano y de otros animales de sangre caliente.
- El foco de colonización principal es el aparato GI; comensales en vagina, uretra, piel y uñas.
- La mayoría de las infecciones son endógenas, e implican normalmente a flora del huésped comensal en condiciones normales.
- Es posible la transmisión exógena en los hospitales.
- *C. albicans* predomina en la mayoría de los tipos de infección.
- Las consecuencias de las candidemias son graves; entre los factores de riesgo están las neoplasias hematológicas y la neutropenia, la cirugía abdominal, la prematuridad en los lactantes y una edad >70 años.

Diagnóstico

- Aspecto clínico, examen microscópico directo y cultivo.
- Las infecciones se diseminan por vía hematógena y la candidemia es difícil de diagnosticar basándose exclusivamente en datos clínicos.
- El diagnóstico de laboratorio implica la obtención de material clínico adecuado, seguido de un examen microscópico directo, cultivo y (cada vez con más frecuencia) la aplicación de análisis molecular, antigénico y proteómico.

Tratamiento, prevención y control

- Infección mucosa y cutánea: antifúngicos tópicos y sistémicos activos como azoles (itraconazol, fluconazol, miconazol y muchos otros), polienos (anfotericina B y nistatina).
- Candidiasis invasiva y candidemia: administración oral o intravenosa en función del antifúngico y la gravedad de la enfermedad y/o inmunosupresión; azoles (fluconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol), equinocandinas (anidulafungina, caspofungina, micafungina), formulaciones de anfotericina B (desoxicolato y formulaciones lipídicas), flucitosina.

Criptococosis

Palabras clave

Cápsula, yemas en gemación, SNC, neurótropo, tinta china, antígeno, sida.

Biología, virulencia y enfermedad

- Micosis sistémica causada por los hongos *Cryptococcus neoformans* y *C. gattii*.
- *C. neoformans* abarca los serotipos capsulares A, D y AD, var. *grubii* (serotipo A) y var. *neoformans* (serotipo D).
- *C. gattii* abarca los serotipos B y C.
- Microorganismos levaduriformes esféricos u ovales, encapsulados, que se replican por gemación.
- Ambas especies pueden causar enfermedad pulmonar, de diseminación hematógena y del SNC.

Epidemiología

- Suele adquirirse a través de la inhalación de células aerosolizadas de *C. neoformans* y *C. gattii*.
- Ambas especies son patógenas para los individuos inmunocompetentes.
- *C. neoformans:* suele detectarse como patógeno oportunista; distribución mundial en el suelo contaminado por excrementos de aves.
- *C. gattii:* se encuentra en climas tropicales y subtropicales asociado a eucaliptos; el foco de la zona noroccidental del Pacífico se ha asociado a los abetos de Douglas.
- La enfermedad es similar, aunque la infección por *C. gattii* suele aparecer en individuos inmunocompetentes y su mortalidad asociada es menor.
- La incidencia ha disminuido progresivamente desde principios de la década de 1990 por la generalización del uso del fluconazol y el tratamiento satisfactorio de la infección por el VIH con antivirales.

Diagnóstico

- Puede manifestarse como un proceso neumónico (más frecuente) y como infección del SNC.
- El diagnóstico puede establecerse mediante hemocultivos, cultivos de LCR o de otros materiales clínicos.
- El examen microscópico del LCR puede revelar la presencia de células levaduriformes encapsuladas características.
- Meningitis criptocócica: diagnóstico mediante detección del antígeno polisacárido en el suero o el LCR.

Tratamiento, prevención y control

- La meningitis criptocócica y otras formas diseminadas son universalmente mortales si no se tratan.
- Tratamiento antifúngico: anfotericina B (desoxicolato o formulaciones lipídicas) más flucitosina seguido de tratamiento de mantenimiento/consolidación con fluconazol (de elección) o itraconazol.
- El control eficaz de la presión del SNC y del SIRI es crucial para el éxito del tratamiento de la meningitis criptocócica.

Aspergilosis

Palabras clave

Hifas ramificadas y tabicadas, neumonitis por hipersensibilidad, angioinvasiva, aspergiloma, conidios.

Biología, virulencia y enfermedad

- Amplio espectro de enfermedades causadas por hongos (mohos) filamentosos del género *Aspergillus*.
- La exposición a esporas en el ambiente puede desencadenar reacciones alérgicas en huéspedes hipersensibilizados o enfermedad destructiva, invasiva, pulmonar y diseminada en huéspedes muy inmunodeprimidos.
- La inmensa mayoría de las infecciones se deben a *A. fumigatus* (el más frecuente), *A. flavus, A. niger* y *A. terreus*.
- Mohos hialinos que producen ingentes cantidades de esporas (conidios) que sirven como propágulos infecciosos al ser inhalados por el huésped.
- La aspergilosis invasiva se caracteriza por angioinvasión y destrucción tisular secundaria a infartos.
- La diseminación hematógena de la infección a focos extrapulmonares (sobre todo al cerebro, corazón, riñones, aparato GI, hígado, bazo) es frecuente debido a la naturaleza angioinvasiva del hongo.

Epidemiología

- El género *Aspergillus* es frecuente en todo el mundo; los conidios son ubicuos en el aire, el suelo y la materia en descomposición.
- En el entorno hospitalario, el género *Aspergillus* puede estar en el aire, las alcachofas de las duchas, los tanques de almacenamiento de agua y las macetas.
- Los conidios (esporas) están inhalándose constantemente; la vía de entrada más importante y frecuente es al aparato respiratorio.
- La reacción del huésped, los hallazgos anatomopatológicos asociados y las consecuencias de la infección dependen en mayor medida de factores del huésped que de la virulencia o la patogenia de cada especie.

Diagnóstico

- Métodos serológicos, de cultivo, anatomopatológicos, moleculares, bioquímicos y antigénicos complementados con estudios de imagen.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento suele consistir en la administración de corticoides junto con medidas de limpieza pulmonar.
- El tratamiento de la aspergilosis pulmonar crónica puede basarse en corticoides y tratamiento antifúngico de larga duración, normalmente con un azol.
- La profilaxis de los pacientes de alto riesgo (neutropénicos) suele lograrse mediante la administración de un azol activo contra mohos (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
- El tratamiento antifúngico específico de la aspergilosis invasiva suele consistir en la administración de voriconazol o una formulación lipídica de anfotericina B; la Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado recientemente la administración de isavuconazol para el tratamiento de la aspergilosis invasiva.
- Son importantes los esfuerzos por disminuir la inmunosupresión y/o la reconstitución de las defensas inmunitarias del huésped, al igual que la resección quirúrgica del tejido infectado cuando sea factible.
- La resección de los aspergilomas únicamente se plantea en casos de hemoptisis grave.

GI, gastrointestinal; *LCR*, líquido cefalorraquídeo; *sida*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *SIRI*, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune; *SNC*, sistema nervioso central; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

La frecuencia de micosis invasivas debidas a hongos patógenos oportunistas ha aumentado considerablemente a lo largo de las dos últimas décadas. Este incremento se asocia a una morbimortalidad excesiva (v. cap. 57, tabla 57.1) y presenta una relación directa con la ampliación de las poblaciones de riesgo de contraer infecciones fúngicas graves. Los grupos de alto riesgo incluyen a pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea (TMO) y de sangre periférica, trasplantes de órganos sólidos y cirugía mayor (especialmente cirugía del aparato gastrointestinal [GI]), pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o enfermedades neoplásicas, los sometidos a un tratamiento inmunodepresor, los ancianos y los niños prematuros (tabla 65.1). Los patógenos etiológicos mejor conocidos de las micosis oportunistas son *Candida albicans, Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus* (cuadro 65.1). La incidencia anual estimada de micosis invasivas por estos tres patógenos es de más de 700.000 infecciones/año para *Candida,* de más de 1.000.000 en el caso de *C. neoformans* y de más de 300.000 en el de *Aspergillus* (v. cap. 57, tabla 57.1). Junto con estos hongos, el listado se va ampliando con «otros» hongos oportunistas y reviste una importancia cada vez mayor (v. cuadro 65.1). Dentro de la categoría de hongos patógenos nuevos y emergentes se encuentran especies de *Candida* y *Aspergillus* distintas de *C. albicans* y *A. fumigatus;* microsporidios; hongos levaduriformes oportunistas, como los de los géneros *Trichosporon, Malassezia, Rhodotorula* y *Saprochaete capitata* (antiguamente *Blastoschizomyces capitatus);* los Mucormycetes; hongos filamentosos hialinos de géneros como *Fusarium, Sarocladium, Scopulariopsis, Purpureocillium (Paecilomyces)* y *Trichoderma;* y diversos hongos dematiáceos como el género *Scedosporium* y *Lomentospora prolificans* (v. cuadro 65.1). Las infecciones debidas a estos microorganismos abarcan desde la fungemia relacionada con catéteres y peritonitis a infecciones más localizadas con afectación pulmonar, cutánea y de los senos paranasales o diseminación hematógena extensa. Antes se creía que muchos de estos hongos no eran patógenos, pero en la actualidad se reconoce su capacidad de producir micosis invasivas en pacientes inmunodeprimidos. Las estimaciones de la incidencia anual de las micosis menos frecuentes son prácticamente inexistentes; no obstante, los datos procedentes de un estudio poblacional realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades indican una incidencia de mucormicosis de 1,7-3,4 infecciones por millón/año, 1,2 infecciones por millón/año en el caso de la hialohifomicosis (*Fusarium, Acremonium,* etc.) y 1 infección por millón/año para la feohifomicosis (hongos miceliales dematiáceos).

Tabla 65.1

Factores predisponentes a las micosis oportunistas

Factor	Posible función en la infección	Principales patógenos oportunistas
Antimicrobianos (número y duración)	Favorecen la colonización por hongos Posibilitan el acceso al sistema vascular	Género *Candida*, otros hongos levaduriformes
Corticoides suprarrenales	Inmunodepresión	*Cryptococcus neoformans*, género *Aspergillus*, Mucormycetes, otros hongos filamentosos, *Pneumocystis*
Quimioterapia	Inmunodepresión	Género *Candida*, género *Aspergillus*, *Pneumocystis*
Neoplasias hematológicas/de órganos sólidos	Inmunodepresión	Género *Candida*, género *Aspergillus*, Mucormycetes, otros hongos filamentosos y levaduriformes, *Pneumocystis*
Colonización previa	Translocación a través de la mucosa	Género *Candida*
Catéter permanente (venoso central, transductor de presión, Swan-Ganz)	Acceso vascular directo Producto contaminado	Género *Candida*, otros hongos levaduriformes
Nutrición parenteral total	Acceso vascular directo Contaminación de la solución infundida	Género *Candida*, género *Malassezia*, otros hongos levaduriformes
Neutropenia (LEU $<500/mm^3$)	Inmunodepresión	Género *Aspergillus*, género *Candida*, otros hongos filamentosos y levaduriformes
Cirugía o quemaduras extensas	Vía de infección Acceso vascular directo	Género *Candida*, género *Fusarium*, Mucormycetes
Ventilación asistida	Vía de infección	Género *Candida*, género *Aspergillus*
Hospitalización o estancia en una unidad de cuidados intensivos	Exposición a patógenos Exposición a otros factores de riesgo	Género *Candida*, otros hongos levaduriformes, género *Aspergillus*
Hemodiálisis, diálisis peritoneal	Vía de infección Inmunodepresión	Género *Candida*, género *Rhodotorula*, otros hongos levaduriformes
Desnutrición	Inmunodepresión	*Pneumocystis*, género *Candida*, *C. neoformans*
Infección por VIH/sida	Inmunodepresión	*C. neoformans*, *Pneumocystis*, género *Candida*, microsporidios
Edades extremas	Inmunodepresión Numerosas comorbilidades	Género *Candida*

LEU, leucocitos; *sida*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 65.1 Hongos causantes de micosis oportunistas[a]

Género *Candida*

C. albicans
C. glabrata
C. parapsilosis
C. tropicalis
C. krusei
C. lusitaniae
C. guilliermondii
C. dubliniensis
C. rugosa
C. auris

***Cryptococcus neoformans* y otros hongos levaduriformes oportunistas**

C. neoformans/gattii
Género *Malassezia*
Género *Trichosporon*
Género *Rhodotorula*
Saprochaete capitata

Microsporidios

Género Aspergillus

A. fumigatus
A. flavus
A. niger
A. versicolor
A. terreus

Mucormycetes

Género *Rhizopus*
Género *Mucor*
Género *Rhizomucor*
Lichtheimia corymbifera
Género *Cunninghamella*

Otros hongos miceliales hialinos

Género *Fusarium*
Género *Sarocladium*
Género *Paecilomyces*
Purpureocillium lilacinum
Género *Trichoderma*
Género *Scopulariopsis*

Hongos miceliales dematiáceos

Género *Alternaria*
Género *Bipolaris*
Género *Cladophialophora*
Género *Curvularia*
Género *Exophiala*
Género *Exserohilum*
Lomentospora prolificans
Género *Scedosporium*
Género *Wangiella*

Pneumocystis jirovecii

[a] Listado no exhaustivo.

A la vista de la complejidad de los pacientes con riesgo de contraer una infección y la diversidad de posibles patógenos fúngicos, las micosis oportunistas suponen un destacado desafío diagnóstico y terapéutico. El diagnóstico depende de una elevada sospecha clínica (piense en **hongos**) y la obtención de material apropiado para su cultivo y análisis anatomopatológico. El aislamiento y la identificación de microorganismos infecciosos son fundamentales para lograr controlar de modo adecuado las infecciones causadas por hongos oportunistas menos frecuentes. Algunos de estos microorganismos poseen una resistencia inherente al tratamiento convencional con azoles, equinocandinas o polienos (v. cap. 61), y pueden requerir el uso de fármacos antifúngicos alternativos, además de medidas quirúrgicas y la inversión del proceso subyacente de las defensas del huésped.

Candidiasis

Es evidente que las especies del género ***Candida*** conforman el grupo más importante de patógenos micóticos oportunistas. Las especies incluidas en este género constituyen la tercera causa más frecuente de infecciones septicémicas (IS) asociadas a catéteres centrales y superan a cualquier patógeno gramnegativo individual (tabla 65.2; caso clínico 65.1). Desde 1980 hasta la actualidad, la frecuencia de IS por *Candida* se ha incrementado a un ritmo constante en hospitales de cualquier tamaño y en todos los grupos de edad.

Tabla 65.2

Infecciones septicémicas asociadas a los catéteres centrales: patógenos asociados con una mayor frecuencia (National Healthcare Safety Network)

Puesto	Patógeno	Cepas (%)[a]
1	Género *Enterococcus*	17,2
2	Estafilococos coagulasa-negativos	16,4
3	Género *Candida*	14,3
4	*Staphylococcus aureus*	13,2
5	*Klebsiella pneumoniae/K. oxytoca*	8,4

[a] Porcentaje de un total de 96.532 infecciones.

Datos de Wiener, L.M., et al., 2016. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:1288-1301.

Caso clínico 65.1 Candidemia

Posteraro y cols. (*J Clin Microbiol* 44:3046-3047, 2006) describieron un caso de fungemia recurrente en una mujer de 35 años. La paciente consultó a las 5 semanas de gestación tras inseminación intrauterina. Presentaba fiebre, taquicardia e hipotensión. El recuento de leucocitos era de 23.500/µl con un 78% de neutrófilos. Sufrió un aborto espontáneo. Se diagnosticó una corioamnionitis grave y se realizaron cultivos de los tejidos placentarios y fetales, y se obtuvieron hemocultivos y frotis vaginales. La paciente recibió tratamiento con antibacterianos de amplio espectro. A los 5 días la paciente no había mejorado clínicamente. En los cultivos de la sangre y en las muestras de placenta creció la levadura *Candida glabrata,* que también se encontró en los cultivos vaginales de la paciente. Dado que las concentraciones mínimas inhibitorias de fluconazol indicaban que el microorganismo era sensible, se empezó a administrar este fármaco a la paciente. A las 4 semanas los síntomas habían desaparecido por completo y el hongo desapareció del torrente circulatorio. Se interrumpió el tratamiento antifúngico y la paciente recibió el alta con buena evolución. A los 6 meses ingresó de nuevo en el hospital por escalofríos, fiebre y astenia. El recuento de leucocitos estaba elevado hasta 21.500/µl con un 73% de neutrófilos. Los hemocultivos fueron positivos otra vez para *C. glabrata,* que también se identificó en los cultivos de las secreciones vaginales. Todos los microorganismos aislados eran resistentes a fluconazol. Ante este hallazgo, la paciente recibió anfotericina B y en 1 semana la situación clínica mejoró. Tras 1 mes de tratamiento con este compuesto, la paciente tenía hemocultivos estériles y se le dio el alta hospitalaria. A los 3 años seguía libre de infección.

Se trata de un caso poco frecuente porque la paciente no estaba inmunodeprimida, pero sufrió candidemia de repetición por *C. glabrata.* El uso de fluconazol como tratamiento inicial, aunque en apariencia tuvo buenos resultados, indujo la activación de las bombas de eflujo de fármacos de este microorganismo y permitió que los aislados identificados posteriormente se hicieran resistentes al fluconazol y a otros azoles.

Aunque se han descrito más de 100 especies del género *Candida,* tan solo un pequeño número de ellas está implicado en infecciones clínicas (v. cuadro 65.1). *C. albicans* es la especie aislada con una mayor frecuencia a partir de muestras clínicas y generalmente representa entre un 90 y un 100% de las cepas aisladas de muestras de mucosa, y entre un 40 y un 70% de las cepas procedentes de pacientes con IS, dependiendo del servicio clínico y de la enfermedad de base del paciente (tabla 65.3). Alrededor de un 95% de estas últimas corresponden a cuatro especies: *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (v. tabla 65.3). De ellas, *C. glabrata* es la única especie que se considera «emergente» como causa de IS, debido en parte a su resistencia intrínseca y adquirida a los azoles y otros antifúngicos empleados de forma frecuente. El 5% restante de IS por *Candida* engloba entre 12 y 14 especies diferentes, como *C. krusei, C. lusitaniae, C. dubliniensis* y *C. rugosa* (v. cuadro 65.1). Aunque estas especies se consideran causas «infrecuentes» de candidiasis, se ha observado que varias de ellas se aglutinan en grupos nosocomiales o bien presentan una resistencia innata o adquirida a uno o más fármacos antifúngicos conocidos. *C. auris* es una especie emergente sumamente preocupante a nivel mundial. Descrita originalmente en 2009 asociada a otitis externa, esta levadura resistente a múltiples fármacos y muy patogénica ha aparecido simultáneamente en tres continentes y se ha convertido en un patógeno nosocomial importante, con evidencias de altos niveles de transmisión interhospitalaria e intrahospitalaria y linajes clonales restringidos geográficamente.

Tabla 65.3

Distribución por especies de cepas de *Candida* implicadas en infecciones septicémicas por servicio clínico en Estados Unidos[a]

	PORCENTAJE DE CEPAS AISLADAS POR ESPECIES Y SERVICIOS CLÍNICOS (N.° COMPROBADO)							
Especie	**MEDG (2.554)**	**NH (455)**	**TCM (165)**	**UCIN (62)**	**TOS (292)**	**TS (629)**	**CIR (1.175)**	**VIH/sida (82)**
Candida albicans	41,3	22	17,6	54,8	33,2	42,1	44,5	40,2
C. glabrata	24,8	25,5	32,7	1,6	38,4	28,9	23,7	22,0
C. parapsilosis	14,5	12,3	13,9	30,6	11,3	11,6	15,4	9,8
C. tropicalis	7,7	15,4	7,9	0,0	5,5	7,6	7,1	7,3
C. krusei	2,7	16,0	19,4	0,0	2,7	2,2	1,4	3,7
Otras	8,9	8,8	8,5	12,9	8,9	16,1	7,6	17,1

CIR, cirugía (no de trasplante); *MEDG,* medicina general; *NH,* neoplasia hematológica; *TCM,* trasplante de células madre; *TOS,* trasplante de órganos sólidos; *TS,* tumor sólido; *UCIN,* unidad de cuidados intensivos neonatales; *VIH/sida,* virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

[a] Datos recopilados de Pfaller, M.A., et al., 2012. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients with candidemia: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance) Registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 74:323-331.

Morfología

Todas las especies del género *Candida* se desarrollan como células levaduriformes ovaladas (3 a 5 µm) que forman yemas o blastoconidios. A excepción de *C. glabrata,* las especies de *Candida* producen también seudohifas e hifas verdaderas (fig. 65.1; v. también cap. 57, fig. 57.2A, y cap. 60, fig. 60.1). Por otra parte, *C. albicans* genera tubos germinales (cap. 57, fig. 57.2) y clamidoconidios terminales de pared gruesa (fig. 65.2). *C. glabrata,* la segunda especie más frecuente de *Candida* en numerosas situaciones, carece de la capacidad de originar seudohifas, tubos germinales o hifas verdaderas en la mayoría de las condiciones. En los cortes histológicos, las especies de *Candida* se tiñen débilmente con hematoxilina-eosina (H-E) e intensamente con las tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS), metenamina argéntica de Gomori (GMS) y Gridley.

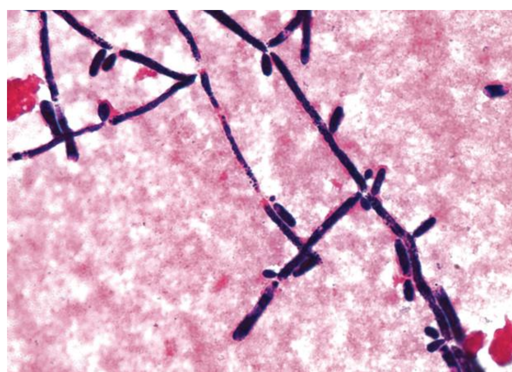


FIG. 65.1 Blastoconidios y seudohifas de *Candida tropicalis* (tinción de Gram, ×1.000).



FIG. 65.2 *Candida albicans.* Morfología microscópica en agar harina de maíz que muestra clamidosporas grandes *(flecha negra),* blastoconidios *(flecha roja),* hifas y seudohifas.

En condiciones *in vitro,* casi todas las especies de este género dan lugar a colonias lisas en forma de domo de color blanco a crema. *C. albicans* y otras especies pueden sufrir **cambio de fenotipo,** en el que una cepa de *Candida* se transforma de manera reversible en alguna de las varias morfologías diferentes, que comprenden desde la típica colonia lisa blanca formada principalmente por células levaduriformes de gemación a colonias muy «peludas» o «vellosas» compuestas fundamentalmente por seudohifas o hifas. La frecuencia del fenómeno de cambio fenotípico es excesivamente alta para deberse a mutaciones génicas y demasiado baja para ser atribuida a conversiones en masa, en las que la totalidad de la población modificaría su fenotipo como respuesta a señales ambientales. Es probable que el cambio actúe como un sistema dominante en *C. albicans* y otras especies para lograr una rápida respuesta a alteraciones de su microambiente local por parte de cada célula individual. Se ha propuesto que este cambio fenotípico conferiría a *C. albicans* la capacidad de supervivencia en micronichos ambientales muy diversos en el interior del huésped humano.

Epidemiología

Las especies del género *Candida* colonizan el ser humano y otros animales de sangre caliente, por lo que se encuentran tanto en las personas como en los ambientes naturales de todo el mundo. El lugar primario de colonización es el aparato digestivo, desde la cavidad bucal hasta el recto. También se desarrollan como comensales en la vagina y la uretra, la piel y bajo las uñas del pie y la mano. Se ha detectado la presencia de *C. albicans,* el principal patógeno etiológico de enfermedad en el ser humano, en el aire, el agua y el suelo, además de en el ser humano y los animales.

Se estima que entre un 25 y un 50% de las personas sanas porta microorganismos del género *Candida* en la microflora normal de la cavidad bucal; *C. albicans* representaría entre un 70 y un 80% de las cepas. Las tasas de portadores orales son significativamente mayores en la población pediátrica, los pacientes ingresados, los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las personas con dentaduras postizas, los diabéticos, los individuos sometidos a quimioterapia antineoplásica o antibioterapia y los niños. Prácticamente todos los seres humanos pueden albergar una o más especies de *Candida* en su aparato digestivo, y los niveles del estado de portador sano pueden aumentar hasta niveles de enfermedad detectable u otras situaciones de alteración de los mecanismos de defensa del huésped.

La principal fuente de infección causada por las especies de *Candida* (desde la enfermedad mucosa y cutánea superficial hasta la diseminación hematógena) es el propio paciente. Es decir, la mayoría de los tipos de candidiasis representan una infección **endógena** en la que la microflora comensal aprovecha la «oportunidad» para producir una infección. Para ello debe existir alguna deficiencia en las barreras del huésped frente a *Candida*. En el caso de IS por *Candida,* la transferencia del microorganismo desde la mucosa digestiva hasta el torrente circulatorio exige la proliferación excesiva de las levaduras en su nicho comensal junto con un fallo de la integridad de la mucosa digestiva.

La transmisión **exógena** de *Candida* también ocasiona una proporción de ciertos tipos de candidiasis. Como ejemplos de dicha transmisión se encuentran el uso de soluciones de irrigación, líquidos de nutrición parenteral, transductores de presión vascular, válvulas cardíacas y córneas contaminadas. Se ha comprobado la transmisión de estas levaduras desde profesionales sanitarios a los pacientes y entre pacientes, en especial en el contexto de los cuidados intensivos. Las manos de los profesionales sanitarios actúan como posibles reservorios en la transmisión nosocomial de este género.

Entre las distintas especies de *Candida* con capacidad de infectar al ser humano (v. cuadro 65.1 y tabla 65.3), *C. albicans* predomina en la mayoría de los tipos de infección. Esta especie suele estar implicada en casi todas las infecciones en localizaciones genitales, cutáneas y bucales. El abanico de especies capaces de producir IS es más amplio y, aunque *C. albicans* suele ser la especie predominante (v. tabla 65.3), la frecuencia de aislamiento de cada especie de *Candida* varía considerablemente en función del servicio clínico (v. tabla 65.3), la edad del paciente (fig. 65.3) y la situación local, regional o global (tabla 65.4). Mientras que *C. albicans* y *C. parapsilosis* son especies imperantes en la etiología de IS en lactantes y niños, en las personas de mayor edad se observa una disminución de las infecciones por ambas especies y un notable incremento de las debidas a *C. glabrata* (v. fig. 65.3). Además, aunque *C. glabrata* es la segunda especie etiológica más importante de IS en Norteamérica, su frecuencia es menor en la zona de Latinoamérica, donde *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* son más comunes (v. tabla 65.4).

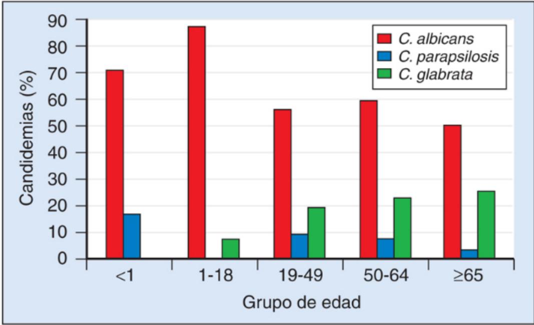


FIG. 65.3 Porcentaje de candidemias producidas por algunas especies de *Candida* en diferentes grupos de edad. Datos tomados de The Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Survey, 1998 a 2001. (Datos de Pfaller, M.A., Diekema, D.J., 2007. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 20:133.)

Tabla 65.4

Distribución por especies y región geográfica de cepas de *Candida* causantes de infecciones septicémicas

		CEPAS POR ESPECIE (%)				
Región	**N.° de cepas**	**CA**	**CG**	**CP**	**CT**	**CK**
Asia-Pacífico	366	44,8	14,2	25,4	12,0	0,8
Europa	1.097	50,3	16,0	17,8	8,1	2,6
Latinoamérica	433	43,0	8,8	24,0	17,6	1,8
Norteamérica	1.211	41,5	25,3	14,3	9,0	3,3
Total	**3.107**	45,2	18,4	18,2	10,3	2,5

CA, Candida albicans; CG, C. glabrata; CK, C. krusei; CP, C. parapsilosis; CT, C. tropicalis.

Modificada de Pfaller, M.A., et al., 2013. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cuttoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol* 51:2571-2581.

El número y los tipos de especies del género que producen infecciones pueden verse influidos por numerosos factores, como la edad del paciente, el aumento de la inmunodepresión, la exposición a fármacos antifúngicos o las diferencias existentes en los procedimientos de control de las infecciones. Cada uno de estos factores, tanto de forma independiente como combinada, puede incidir en la prevalencia de las distintas especies de *Candida* en cada centro hospitalario. Por ejemplo, la utilización de azoles (p. ej., el fluconazol) como profilaxis antifúngica en pacientes con neoplasias hematológicas y en receptores de un trasplante de células madre puede elevar la probabilidad de infecciones causadas por *C. glabrata* y *C. krusei,* que son dos especies con una menor sensibilidad a esta clase de antifúngicos (v. tabla 65.3). Asimismo, las precauciones insuficientes de control de infecciones y la manipulación inadecuada de catéteres vasculares pueden originar infecciones por *C. parapsilosis,* que es la especie predominante en las manos de los profesionales sanitarios que produce con frecuencia fungemia relacionada con catéteres. En los últimos años, *C. auris* ha aparecido simultáneamente en tres continentes como una causa novedosa importante de infecciones nosocomiales, con linajes clonales con restricciones geográficas y tasas altas de transmisión interhospitalaria e intrahospitalaria. Aparte de la candidemia, se han descrito diversas infecciones profundamente asentadas y se ha demostrado que esta especie resistente a múltiples fármacos (resistencia intrínseca al fluconazol, con resistencias observadas a la anfotericina B, las

equinocandinas y la 5-FC) persiste en entornos hospitalarios y provoca colonización a largo plazo de pacientes en entornos asistenciales de alta intensidad, lo que ha conducido a la elaboración de directrices específicas para tratar a los pacientes infectados o colonizados por este patógeno.

Las consecuencias de IS por *Candida* en el paciente hospitalizado son graves. Se ha publicado que los pacientes ingresados con candidemia presentan un riesgo dos veces mayor de morir en el hospital que aquellos con IS no candidiásicas. Se ha comprobado que la candidemia constituye un factor pronóstico independiente de muerte hospitalaria en todos los individuos con IS nosocomial (contraída en el hospital). A pesar de que la grave naturaleza de las enfermedades subyacentes en muchos de estos pacientes puede generar confusión en las estimaciones de mortalidad, los estudios de cohortes emparejadas han confirmado que la mortalidad atribuible de forma directa a la infección por hongos es relativamente elevada (tabla 65.5). En particular, el exceso de mortalidad debida a la candidemia no ha disminuido con relación a las cifras observadas a mediados de la década de 1980, a pesar de la introducción de nuevos fármacos antifúngicos con buena actividad frente a la mayoría de las especies de este género.

Tabla 65.5

Exceso de mortalidad atribuible a infecciones nosocomiales por *Candida* y *Aspergillus*

	PORCENTAJE DE MORTALIDAD		
	CANDIDA [a]		***ASPERGILLUS*** [b]
Tipo de tasa de mortalidad	**1988**	**2001**	**1991**
Tasa bruta de mortalidad			
Casos	57	61	95
Controles	19	12	10
Mortalidad atribuible	38	49	85

[a] Pacientes con candidemia. Datos de Wey, S.B., Mori, M., Pfaller, M.A., et al., 1988. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 148:2642-2645; Gudlausgson, O., et al., 2003. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 37:1172-1177.

[b] Receptores de trasplante de médula ósea con aspergilosis pulmonar masiva. Datos de Pannuti, C.S., Gingrich, R.D., Pfaller, M.A., et al., 1991. Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study. *J Clin Oncol* 9(1):77-84.

Claramente, la epidemiología de la candidemia nosocomial se conoce con mayor detalle que la de ninguna otra infección micótica. Los indicios acumulados permiten esbozar una perspectiva general de la candidemia nosocomial (fig. 65.4). Ciertos pacientes ingresados presentan un riesgo mayor de candidemia durante el período de hospitalización como consecuencia de su afección de base: pacientes con neoplasias hematológicas o neutropenia, pacientes sometidos a cirugía GI, lactantes prematuros y pacientes mayores de 70 años (v. tabla 65.1 y fig. 65.4). En comparación con los pacientes del grupo de control carentes de estos factores o exposiciones específicas de riesgo, la probabilidad que tienen dichos pacientes de adquirir una candidemia durante el período de hospitalización es alrededor de 2 veces mayor por cada clase de antibióticos que reciben, 7 veces mayor en los portadores de un catéter venoso central, 10 veces mayor cuando existe colonización de otras localizaciones anatómicas por *Candida* y 18 veces mayor si el paciente se ha sometido a hemodiálisis aguda. El ingreso en la unidad de cuidados intensivos hace posible la transmisión de *Candida* entre pacientes y constituye otro factor independiente de riesgo.

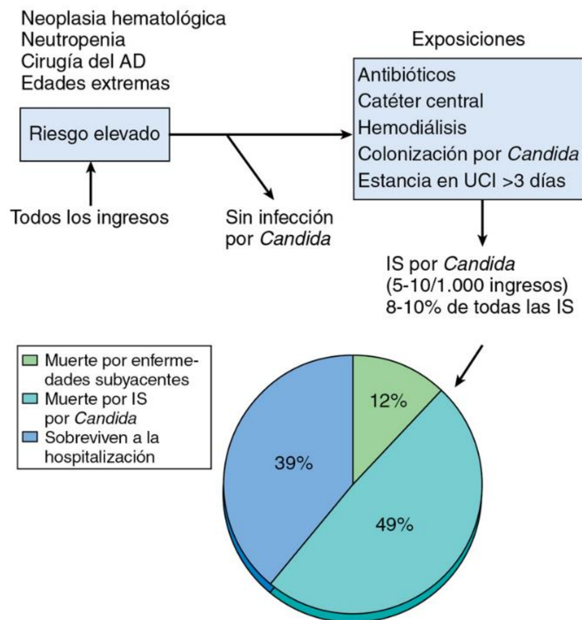


FIG. 65.4 Perspectiva general de la candidemia nosocomial. *AD,* aparato digestivo; *IS,* infección septicémica; *UCI,* unidad de cuidados intensivos. (Modificada de Lockhart, S.R., Diekema, D.J., Pfaller, M.A., et al., 2009. The epidemiology of fungal infections. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.). *Clinical Mycology,* second ed. Churchill Livingstone, New York.)

Los datos epidemiológicos publicados indican que entre 20 y 40 de cada 1.000 pacientes de riesgo alto expuestos a los factores mencionados anteriormente contraen IS causada por una especie de *Candida* (8-10% de todas las IS nosocomiales; v. tabla 65.2). Aproximadamente, un 49% de estos pacientes morirá como consecuencia de la infección, un 12% lo hará debido a la enfermedad subyacente y un 39% superará la hospitalización (v. fig. 65.4). Esta situación no se ha modificado y podría ser incluso peor que la descrita en la década de 1980. El desenlace de casi la mitad de los pacientes con candidemia podría mejorar mediante la utilización de abordajes más eficaces de prevención, diagnóstico y tratamiento. Evidentemente, el elemento más deseable de los tres anteriores es la prevención, la cual se lleva a cabo mejor mediante un control riguroso de las exposiciones, limitando especialmente la administración de antibióticos de amplio espectro, mejorando el cuidado de los catéteres y cumpliendo las directrices sobre el control de infecciones.

Síndromes clínicos

En el contexto adecuado, las especies del género *Candida* pueden producir una infección clínica en prácticamente cualquier sistema orgánico (tabla 65.6; v. caso clínico 65.1). El espectro de infecciones abarca desde la enfermedad mucosa y cutánea superficial hasta la diseminación hematógena extensa con afectación de órganos diana como el hígado, el bazo, el riñón, el corazón y el cerebro. En este último caso, la mortalidad atribuible de forma directa al proceso infeccioso se acerca al 50% (v. tabla 65.5 y fig. 65.4).

Tabla 65.6

Tipos de infección por *Candida* y factores predisponentes asociados

Tipo de enfermedad	Factores predisponentes
Infección orofaríngea	Edades extremas
	Utilización de dentaduras postizas
	Diabetes mellitus
	Uso de antibióticos
	Radioterapia por cáncer de cabeza y cuello
	Corticoides inhalados y sistémicos
	Quimioterapia citotóxica
	Infección por el VIH
	Neoplasias hematológicas
	Trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órganos sólidos
Esofagitis	Corticoides sistémicos
	Sida
	Cáncer
	Trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órganos sólidos
Infección vulvovaginal	Anticonceptivos orales
	Embarazo
	Diabetes mellitus
	Corticoides sistémicos
	Infección por el VIH
	Uso de antibióticos
Infecciones cutáneas y ungueales	Humedad y oclusión locales
	Inmersión de las manos en agua
	Enfermedad vascular periférica
Candidiasis mucocutánea crónica	Deficiencias de los linfocitos T

Infección urinaria	Sonda urinaria permanente
	Obstrucción urinaria
	Intervenciones urinarias
	Diabetes mellitus
Neumonía	Aspiración
Endocarditis	Cirugía mayor
	Valvulopatía previa
	Prótesis valvular
	Consumo de drogas por vía intravenosa
	Uso prolongado de catéter venoso central
Pericarditis	Cirugía torácica
	Inmunodepresión
Infección del SNC	Cirugía del SNC
	Derivación ventriculoperitoneal
	Cirugía ocular
Infección ocular	Traumatismo
	Cirugía
Infecciones óseas y articulares	Traumatismo
	Inyecciones intraarticulares
	Pie diabético
Infección abdominal	Perforación
	Cirugía abdominal
	Fugas anastomóticas
	Pancreatitis
	Diálisis peritoneal ambulatoria continua
Infección hematógena	Trasplante de órganos sólidos
	Colonización
	Uso prolongado de antibióticos
	Cirugía abdominal
	Estancia en cuidados intensivos
	Nutrición parenteral total
	Hemodiálisis
	Inmunodepresión
	Edades extremas
	Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *SNC,* sistema nervioso central; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificada de Dignani, M.C., Solomkin, J.S., Anaissie, E.J., 2003. *Candida*. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.). *Clinical Mycology*. Churchill Livingstone, New York.

Las infecciones mucosas debidas a *Candida* (conocidas como «muguet») pueden limitarse a la orofaringe o bien extenderse hacia el esófago y el tubo GI. En la mujer, la mucosa vaginal también constituye un lugar frecuente de infección. Generalmente, estas infecciones se observan en pacientes con una inmunodepresión local o generalizada o bien en condiciones que favorecen la proliferación de estas levaduras (v. tabla 65.6). Estas infecciones suelen manifestarse con máculas blancas semejantes al «requesón» en la superficie de la mucosa afectada. Se han descrito también otras presentaciones, como el tipo **seudomembranoso,** en el que el raspado revela una superficie hemorrágica heterogénea; el tipo **eritematoso,** con áreas aplanadas de color rojizo y molestas en algunas ocasiones; la **leucoplasia** candidiásica, en la que se produce un engrosamiento epitelial blanquecino que no se desprende causado por especies de *Candida*; y la **queilitis** angular, que da lugar a fisuras molestas en las comisuras de la boca.

Las especies del género *Candida* pueden originar infecciones cutáneas localizadas en zonas en las que la superficie cutánea está obstruida y húmeda (p. ej., ingle, axilas, espacios interdigitales de los pies, pliegues mamarios). Estas infecciones debutan con un exantema pruriginoso con lesiones vesiculopustulosas eritematosas.

El paciente portador de una microflora mixta que contenga especies de *Candida* puede desarrollar onicomicosis y paroniquia. Las especies implicadas con una frecuencia mayor en estas entidades son *C. albicans, C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*.

Durante el proceso de diseminación hematógena pueden aparecer también lesiones cutáneas, que tienen una gran importancia diagnóstica debido a la posibilidad de realizar una biopsia directa y, por tanto, de obtener un diagnóstico etiológico de un proceso sistémico.

La candidiasis mucocutánea crónica es un trastorno infrecuente caracterizado por una deficiencia en la capacidad de respuesta de los linfocitos T frente a *Candida*. Los pacientes presentan lesiones mucocutáneas crónicas por *Candida,* entre las que se encuentran la afectación ungueal extensa y la vaginitis. Las lesiones pueden adoptar un tamaño relativamente grande y un aspecto granulomatoso deformante.

La afectación del aparato genitourinario por *Candida* comprende desde la colonización asintomática de la vejiga hasta abscesos renales derivados de la diseminación hematógena. La colonización vesical por las especies del género *Candida* se produce casi exclusivamente en pacientes que requieren una sonda vesical permanente, padecen diabetes, presentan obstrucción urinaria o se han sometido a alguna intervención urinaria previamente. La colonización benigna de la vejiga es más frecuente en estos casos, aunque también se ha descrito uretritis y cistitis. La diseminación hematógena al riñón puede originar un absceso renal, necrosis papilar o conglomerados de hifas en el uréter o la pelvis renal.

La candidiasis intraabdominal en pacientes que se han sometido recientemente a una cirugía abdominal o que han padecido procesos intraabdominales hace referencia a un grupo heterogéneo de infecciones entre las que se incluyen peritonitis, absceso abdominal, así como infección purulenta o necrótica en zonas de perforación GI o de fugas anastomóticas. La peritonitis por *Candida* puede producirse en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica o tras una intervención quirúrgica del aparato digestivo, una fuga anastomótica o una perforación intestinal. Estas infecciones pueden limitarse a la zona del abdomen, afectar a otros órganos adyacentes o bien provocar una candidiasis hematógena. Hasta el 40% de los pacientes con peritonitis secundaria o terciaria, según la definición de un panel de consenso multinacional, pueden desarrollar candidiasis intraabdominal, con una tasa de mortalidad elevada. Un subgrupo de pacientes posquirúrgicos, y en particular aquellos con perforación gastroduodenal recurrente, fugas anastomóticas o pancreatitis necrosante aguda, tienen un riesgo de padecer una candidiasis invasiva singularmente alto. En otras situaciones, como la apendicitis perforada, la candidiasis invasiva parece ser una complicación infrecuente. Las infecciones suelen ser a menudo polimicrobianas, y se identifican levaduras hasta en el 20% de todos los casos y en el 40% de los pacientes con una perforación gastroduodenal reciente. El diagnóstico se ve obstaculizado por la falta de signos y síntomas clínicos específicos. Los hemocultivos suelen ser negativos. Es preciso evaluar un informe de laboratorio de cepas levaduriformes a partir de una muestra abdominal para distinguir entre contaminación, colonización e infección invasiva.

La candidiasis hematógena puede ser aguda o crónica y suele comportar la diseminación de la infección a tejidos profundos, como las vísceras abdominales, el corazón, los ojos, los huesos y las articulaciones, y el cerebro. La candidiasis hepatoesplénica crónica se produce tras un episodio de fungemia manifiesta o inadvertida y se presenta como un proceso indolente caracterizado por fiebre, elevación de la fosfatasa alcalina y presencia de numerosas lesiones en el hígado y el bazo.

La candidiasis del sistema nervioso central (SNC) puede darse como consecuencia de una enfermedad hematógena o bien estar asociada a intervenciones neuroquirúrgicas y derivaciones ventriculoperitoneales. Este proceso puede remedar la meningitis bacteriana y su evolución puede ser indolente o crónica.

La mayoría de los casos de afectación cardíaca por *Candida* se deben a la diseminación hematógena de la infección a una prótesis valvular o una válvula cardíaca dañada, el miocardio o el espacio pericárdico. Se ha descrito la implantación de válvulas cardíacas contaminadas por *C. parapsilosis*. La presentación clínica se asemeja a la endocarditis bacteriana, con fiebre y un murmullo cardíaco de nueva aparición o cambiante. Las vegetaciones suelen ser de gran tamaño y frágiles, y los episodios embólicos se producen con una frecuencia mayor que en la endocarditis de etiología bacteriana.

El ojo se ve afectado de manera frecuente en pacientes con candidiasis hematógena; el trastorno se manifiesta con coriorretinitis y endoftalmitis. Por ello, todos los pacientes con riesgo de presentar candidemia deben someterse a exploraciones oftalmológicas minuciosas y frecuentes. También es posible observar una queratitis traumática.

Las infecciones óseas y articulares por el género *Candida* suelen representar una secuela de la candidemia. A menudo las infecciones aparecen varios meses después de la finalización de un tratamiento satisfactorio. De forma similar, una candidemia inadvertida o «transitoria» puede provocar la diseminación de un foco esquelético que se hará evidente a nivel clínico después de algún tiempo. La osteomielitis vertebral es una presentación frecuente, con dolor local y febrícula.

A pesar de que la candidiasis hematógena suele constituir una infección endógena procedente del aparato GI o genitourinario, también puede deberse a la contaminación de un catéter permanente. Los microorganismos transferidos a la punta o la luz de este elemento pueden formar una biopelícula en el interior de su luz con diseminación ulterior hacia el torrente circulatorio. Aunque estas infecciones no son menos graves que las derivadas de una fuente endógena, su tratamiento es, en cierto modo, más sencillo, ya que la extracción del catéter elimina el foco de la infección. Evidentemente, cuando el catéter infectado haya provocado la diseminación a órganos distantes, las consecuencias y los problemas que entrañará el tratamiento de la infección serán los mismos que los asociados a un foco endógeno.

Diagnóstico de laboratorio

Para el diagnóstico de laboratorio de la candidiasis es necesaria la obtención de material clínico adecuado para su estudio mediante microscopia directa y cultivo (v. cap. 60). Las muestras de raspado de las lesiones mucosas o cutáneas se pueden examinar directamente después de ser tratadas con hidróxido de potasio (KOH) al 10-20% que contenga blanco de calcoflúor. Las formas levaduriformes de gemación y las seudohifas se detectan con facilidad por medio de la microscopia de fluorescencia (v. fig. 60.1). Los cultivos en medios micológicos estándar se emplean con la finalidad de aislar el microorganismo para su posterior identificación hasta el nivel de especie. Cada vez más estas muestras se inoculan directamente en un medio cromogénico selectivo, como CHROMagar Candida, que permite detectar la presencia de varias especies de *Candida* en la muestra y la rápida identificación de *C. albicans* (colonias verdes) y *C. tropicalis* (colonias azules) en función de sus características morfológicas (fig. 65.5).

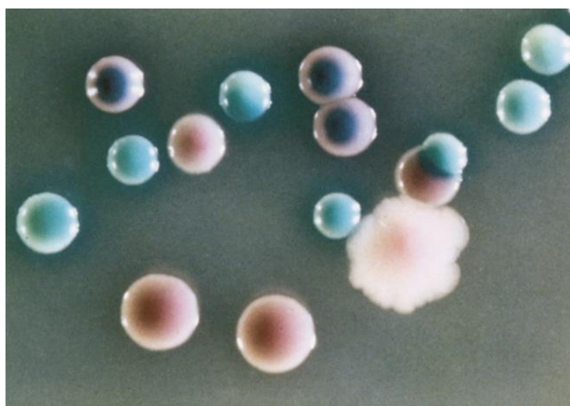


FIG. 65.5 Diferenciación de especies de *Candida* en cepas de CHROMagar Candida. Las colonias verdes corresponden a *C. albicans,* las colonias en azul grisáceo a *C. tropicalis* y la gran colonia rugosa de color rosa claro a *C. krusei*. Las colonias lisas de color rosa o malva pertenecen a otra especie de levadura (únicamente *C. albicans, C. tropicalis* y *C. krusei* se reconocen de modo fiable en este medio de cultivo; otras especies forman colonias de color blanco a rosa o malva). (De Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.), 2009. *Clinical Mycology,* second ed. Churchill Livingstone, New York.)

El diagnóstico de los restantes tipos de infección implica la realización de cultivos, excepto cuando sea posible la obtención de muestras tisulares para su examen anatomopatológico (v. cap. 60). En todos los casos en los que sea posible, se deben biopsiar las lesiones cutáneas y teñir los cortes histológicos con GMS o cualquier otra tinción específica para hongos. La visualización de las levaduras de gemación y de las seudohifas características es suficiente para elaborar el diagnóstico de la candidiasis (fig. 65.6). Normalmente se deben efectuar hemocultivos, cultivos tisulares y cultivos de los líquidos corporales estériles. La identificación de cepas de *Candida* hasta el nivel de especie tiene una gran importancia, dadas las diferentes respuestas a los distintos tratamientos antifúngicos (v. cap. 61). Puede lograrse como se ha descrito en el capítulo 60, mediante la prueba del tubo germinativo *(C. albicans),* varios medios/pruebas cromogénicos (v. fig. 65.5), hibridación *in situ* fluorescente con sondas de ácidos nucleicos peptídicos y paneles de asimilación de azúcares disponibles en el mercado. Como alternativas, los métodos de secuenciación de ácido nucleicos o la proteómica proporcionan un método rápido, preciso y rentable para identificar las especies.

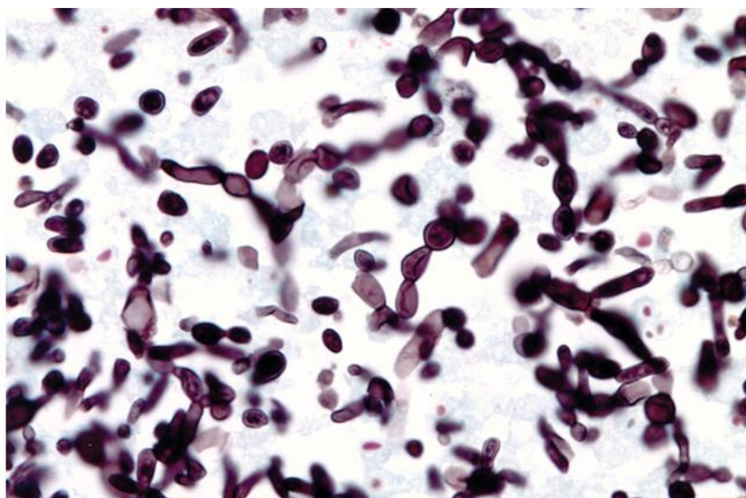


FIG. 65.6 Microorganismos de *Candida* teñidos con metenamina argéntica de Gomori; se pueden observar las levaduras de gemación y las seudohifas (×1.000).

Los marcadores inmunológicos, bioquímicos y moleculares utilizados en el diagnóstico de la candidiasis se enumeran en el capítulo 60. Aunque la disponibilidad de estos métodos no se ha generalizado en el momento actual, algunos adelantos recientes en la tecnología de detección directa pueden ser prometedores para un diagnóstico rápido de la candidiasis invasiva.

Tratamiento, prevención y control

Se dispone de un amplio abanico de opciones terapéuticas frente a la candidiasis (v. cap. 61). Las infecciones mucosas y cutáneas se tratan por medio de diversas cremas tópicas, lociones, pomadas y supositorios que contienen distintos fármacos antifúngicos del grupo de los azoles (v. tabla 61.1). El tratamiento sistémico por vía oral se basa en la administración de fluconazol o itraconazol.

La colonización vesical o la cistitis se tratan mediante la instilación de anfotericina B directamente en la vejiga (lavado vesical) o la administración por vía oral de fluconazol. Ambas medidas están abocadas al fracaso en los pacientes en los que no es posible retirar la sonda vesical.

Las infecciones asentadas a mayor profundidad precisan un tratamiento sistémico, cuya elección depende del tipo de infección, de la especie responsable y del estado global del huésped. En un gran número de casos, la administración de fluconazol por vía

oral puede ser bastante eficaz en el tratamiento de la candidiasis. Se puede emplear en el tratamiento de la peritonitis y en el mantenimiento a largo plazo de la enfermedad invasiva tras una pauta inicial por vía intravenosa. El fluconazol es un fármaco eficaz cuando se administra por vía intravenosa en el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos. Los pacientes que sufren una candidemia durante la profilaxis con fluconazol y las personas con una infección comprobada por *C. auris, C. krusei* o *C. glabrata* resistente al fluconazol necesitan un tratamiento con anfotericina B (formulación convencional o lipídica) o una equinocandina (anidulafungina, caspofungina o micafungina). En las situaciones clínicas en las que *C. auris, C. glabrata* o *C. krusei* podrían estar implicadas en la etiología de la infección (p. ej., tratamiento/profilaxis previa con fluconazol o una situación endémica) se recomienda un tratamiento inicial con caspofungina o una formulación de anfotericina B, que se sustituirá por fluconazol (menor toxicidad que la anfotericina B, menor coste y disponibilidad oral en comparación con las equinocandinas) en función de la identificación final de la especie implicada y de los resultados de las pruebas de sensibilidad. En todos los casos hay que tratar de eliminar el foco de la infección. Por tanto, se deben retirar o sustituir los catéteres vasculares, drenar los abscesos y se ha de eliminar en la medida de lo posible cualquier material implantado portador de una posible contaminación; de igual modo, los esfuerzos deben encaminarse hacia la reconstitución inmunitaria.

Al igual que sucede en la mayoría de los procesos infecciosos, la prevención es preferible al tratamiento de una infección establecida por *Candida*. Es preciso evitar los antimicrobianos de amplio espectro, manipular cuidadosamente los catéteres y cumplir de forma rigurosa las directrices de control de infecciones. Se ha comprobado que la disminución de la colonización asociada a la profilaxis con fluconazol es eficaz cuando se emplea en grupos **específicos** de alto riesgo, como los pacientes receptores de un TMO o un trasplante hepático. Esta profilaxis comporta un posible riesgo de selección o creación de cepas o especies con resistencia al fármaco administrado, como se ha observado con la aparición de cepas de *C. glabrata, C. auris* y *C. krusei* resistentes al fluconazol en ciertas instituciones, aunque sus ventajas globales en los grupos de alto riesgo superan dicho riesgo. No obstante, la aplicación de este abordaje en otros grupos de pacientes está repleta de problemas y no se debe llevar a cabo sin realizar previamente un estudio de estratificación de riesgos con el fin de identificar a los pacientes con una probabilidad más alta de beneficiarse de la profilaxis antifúngica.

Micosis oportunistas producidas por *Cryptococcus neoformans* y otros hongos levaduriformes no pertenecientes al género *Candida*

Del mismo modo que las especies del género *Candida* aprovechan los trastornos inmunodepresores, la utilización de dispositivos permanentes y la administración de antibióticos de amplio espectro, algunos hongos levaduriformes no pertenecientes a *Candida* han encontrado una «oportunidad» de colonizar e infectar a los pacientes inmunodeprimidos. Estos microorganismos pueden ocupar nichos en la naturaleza o bien subsistir en los alimentos y el agua; también pueden formar parte de la microflora del ser humano. Aunque la lista de levaduras oportunistas es amplia, esta sección se centrará en dos patógenos de gran importancia, *C. neoformans* y *C. gattii,* y cuatro géneros que suponen problemas especiales como patógenos oportunistas: los géneros *Malassezia, Trichosporon* y *Rhodotorula,* y *S. capitata* (antiguamente *B. capitatus*).

Criptococosis

La criptococosis es una micosis sistémica causada por los hongos basidiomicetos levaduriformes encapsulados *C. neoformans* y *C. gattii. C. neoformans* presenta una distribución universal y se desarrolla como saprobio ubicuo del suelo, en especial de aquel enriquecido con excrementos de paloma. *C. neoformans* incluye los serotipos capsulares A y D, y *C. gattii* incluye los serotipos B y C. Estudios filogenéticos recientes han conducido a la propuesta de una reorganización completa de los complejos de especies (CE) designados antiguamente como *C. neoformans* y *C. gattii. C. neoformans* se conservó para describir las especies denominadas anteriormente *C. neoformans* var. *grubii*, *C. deneoformans* se estableció para abarcar las cepas del serotipo D (antiguamente *C. neoformans* var. *neoformans*) y dentro del CE de *C. gatti* se incluyen al menos cinco especies crípticas. Para los objetivos de este capítulo, limitaremos nuestra descripción a *C. neoformans* y a *C. gattii.*

Morfología

Microscópicamente, *C. neoformans* y *C. gattii* son microorganismos levaduriformes encapsulados de forma esférica a ovalada y un diámetro comprendido entre 2 y 20 µm. El hongo se replica por gemación a partir de una base relativamente estrecha. Por lo general se forman yemas solitarias, aunque en algunas ocasiones hay yemas múltiples y cadenas de células en gemación (fig. 65.7). El material clínico suele carecer de tubos germinales, hifas y seudohifas.

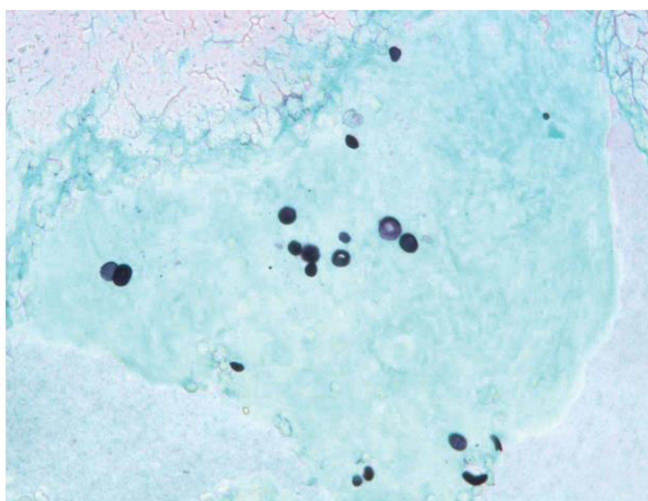


FIG. 65.7 *Cryptococcus neoformans*. Morfología microscópica, tinción de metenamina argéntica de Gomori.

La forma de las células es variable en los tejidos teñidos con tinta china, esférica, ovalada o elíptica, y dichas células están rodeadas por zonas esféricas o «halos» de contorno liso y fácil visualización que representan la cápsula polisacárida extracelular (fig. 65.8). La cápsula es un marcador inconfundible, cuyo diámetro puede ser hasta cinco veces mayor que el de la célula fúngica y se detecta con facilidad mediante una tinción para mucina como la técnica de mucicarmín de Mayer (fig. 65.9). El microorganismo se tiñe débilmente con la tinción de H-E, pero se detecta fácilmente mediante las tinciones de PAS y GMS. La pared celular de *C. neoformans* contiene melanina, que se pone de manifiesto por medio de la tinción de Fontana-Masson.

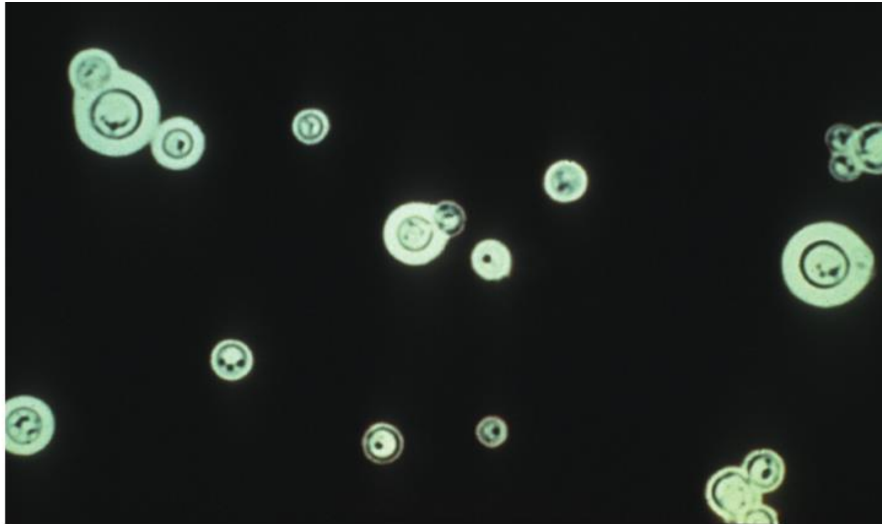


FIG. 65.8 *Cryptococcus neoformans*. Preparación en tinta china que revela la cápsula grande que circunda las levaduras de gemación (×1.000).

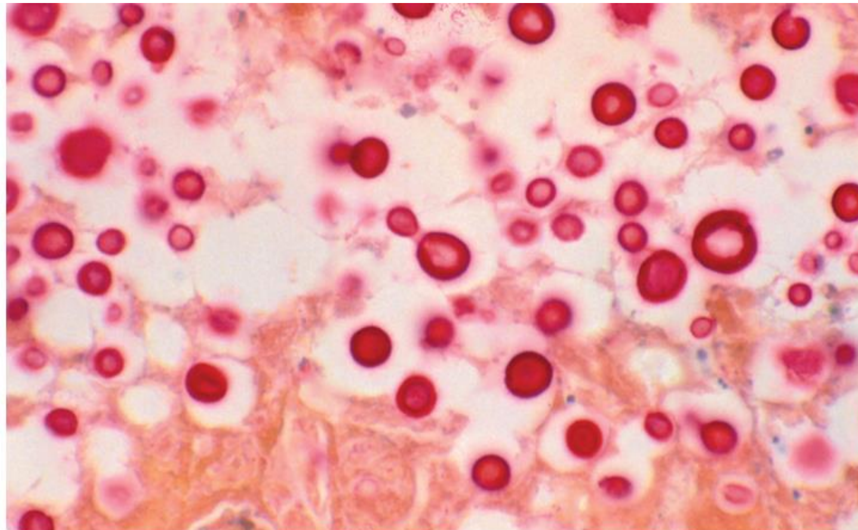


FIG. 65.9 *Cryptococcus neoformans* teñido con mucicarmín (×1.000).

Epidemiología

En general, la criptococosis se contrae por inhalación de células de *C. neoformans* y *C. gattii* transportadas por el aire a partir de focos ambientales (fig. 65.10). La ulterior diseminación desde los pulmones, habitualmente al SNC, produce una enfermedad clínica en los pacientes susceptibles. La criptococosis cutánea primaria se debe a la inoculación transcutánea del patógeno, aunque es poco frecuente.

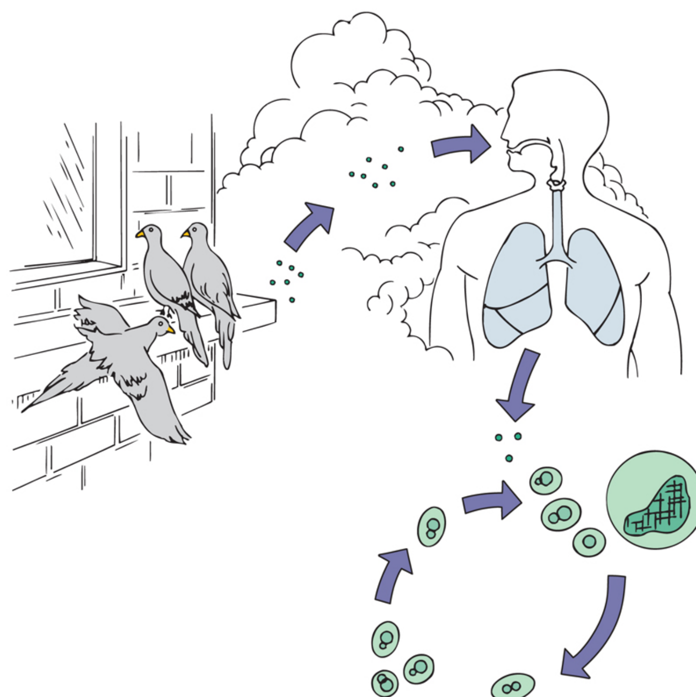


FIG. 65.10 Ciclo vital saprobio y parasitario de *Cryptococcus neoformans*.

Aunque *C. neoformans* y *C. gattii* tienen capacidad patógena en las personas inmunocompetentes, *C. neoformans* se encuentra la mayoría de las veces como un patógeno oportunista. Constituye la causa más frecuente de meningitis fúngica y tiende a afectar a aquellos pacientes con inmunodeficiencia celular.

Mientras que *C. neoformans* y *C. deneoformans* tienen una distribución universal relacionada con suelo contaminado por excrementos de ave, el hábitat ambiental de miembros del CE de *C. gatti* se identificó originariamente en el eucalipto, *Eucalyptus camaldulensis;* no obstante, se han identificado otras familias de plantas como posibles fuentes. Las cepas del CE de *C. gatti* se han aislado en regiones subtropicales y de climas templados de Europa, Asia, África, Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica. Sin embargo, recientemente se ha identificado un foco endémico de *C. gattii* en la isla de Vancouver, en la Columbia Británica y en los estados de Oregón y Washington, y se ha extendido hacia el sur hasta California. Se han detectado casos esporádicos de infección por *C. gattii* en varias regiones diferentes de Estados Unidos. *C. neoformans* (var. *neoformans* y var. *grubii*) y *C. gattii* causan una enfermedad semejante, aunque las infecciones por *C. gattii* tienden a afectar a pacientes inmunocompetentes y se asocian a una mortalidad más baja, si bien sus secuelas neurológicas son más graves debido a la formación de granulomas en el SNC.

C. neoformans es un destacado patógeno oportunista en los pacientes con sida. Los pacientes con recuentos de linfocitos $CD4^+$ inferiores a 100/mm³ (normalmente <200/mm³) presentan un riesgo alto de padecer criptococosis del SNC y diseminada. La incidencia de criptococosis alcanzó una cota máxima en Estados Unidos a comienzos de la década de 1990 (65,5 infecciones por millón/año), y se ha registrado una disminución gradual gracias a la utilización generalizada de fluconazol y, lo que es más importante, de tratamientos satisfactorios con nuevos fármacos antirretrovirales frente a la infección por el VIH.

Síndromes clínicos

La criptococosis puede cursar con un proceso neumónico o, más a menudo, una infección del SNC derivada de la diseminación hematógena y linfática desde un foco pulmonar primario (caso clínico 65.2). Con una menor frecuencia se observa una infección con diseminación extensa con formas cutáneas, mucocutáneas, óseas y viscerales de la enfermedad.

Caso clínico 65.2 Criptococosis

Pappas y cols. describieron un caso de criptococosis en un trasplantado cardíaco. El paciente de 56 años, sometido a trasplante cardíaco 3 años antes, consultó por una celulitis de aparición reciente en la pierna izquierda con cefalea leve de 2 semanas de evolución. El paciente estaba recibiendo tratamiento inmunodepresor crónico con ciclosporina, azatioprina y prednisona, y fue ingresado para recibir antibióticos por vía intravenosa. A pesar de recibir nafcilina por vía intravenosa durante 5 días, el paciente no mejoró, y se realizó una biopsia de la piel de la región de la celulitis para estudios anatomopatológicos y cultivo. Los resultados de laboratorio mostraron una levadura compatible con *Cryptococcus neoformans.* Se realizó también una punción lumbar y el estudio del LCR mostró un aspecto turbio con una presión de apertura elevada de 420 mmH_2O. El estudio microscópico mostró levaduras de gemación encapsuladas. Los títulos de antígenos criptocócicos en el LCR y la sangre estaban muy aumentados. Los cultivos de la sangre, el LCR y la biopsia cutánea mostraron *C. neoformans.* Se inició tratamiento con antifúngicos sistémicos, anfotericina B y flucitosina. Por desgracia, el paciente sufrió un deterioro progresivo del estado mental a pesar del control intensivo de la presión intracraneal y las dosis máximas de antifúngicos. El deterioro fue lento y progresivo hasta su muerte a los 13 días de comenzar el tratamiento antifúngico. Los cultivos del LCR obtenidos 2 días antes del fallecimiento seguían siendo positivos para *C. neoformans.*

El paciente de este ejemplo estaba muy inmunodeprimido y consultó por celulitis y cefalea. Esta presentación debe hacer sospechar un patógeno atípico, como *C. neoformans.* Dada la elevada mortalidad asociada a las infecciones por criptococos, es importante un diagnóstico rápido y exacto. Por desgracia, a pesar de los esfuerzos y el uso de un tratamiento intensivo, muchos de estos pacientes fallecen por la infección.

LCR, líquido cefalorraquídeo.

La presentación de la criptococosis pulmonar es variable y comprende desde un proceso asintomático hasta una neumonía bilateral fulminante. Los infiltrados nodulares pueden ser unilaterales o bilaterales, y se vuelven más difusos en las infecciones de mayor gravedad. La cavitación es un hallazgo infrecuente.

C. neoformans y *C. gattii* son patógenos caracterizados por un acusado neurotropismo, por lo que la forma más frecuente de la enfermedad es la afectación cerebromeníngea. La evolución del proceso es variable y puede ser crónica; sin embargo, la enfermedad siempre es mortal en ausencia de tratamiento. Existe afectación de las meninges y el tejido cerebral subyacente; la presentación clínica es de fiebre, cefalea, meningismo, alteraciones visuales, alteraciones del estado mental y convulsiones. El cuadro clínico depende en gran medida del estado inmunitario del paciente y tiende a ser muy grave en los pacientes con sida o una acusada inmunodepresión, como los tratados con corticoides u otros fármacos inmunodepresores.

Las lesiones parenquimatosas, o criptococomas, son poco frecuentes en las infecciones producidas por *C. neoformans,* si bien constituyen la principal presentación de la criptococosis del SNC en personas inmunocompetentes infectadas por *C. gattii.*

Otras manifestaciones de la criptococosis diseminada son las lesiones cutáneas, que aparecen en un 10-15% de los pacientes y pueden remedar las típicas del molusco contagioso; las infecciones oculares, como la coriorretinitis, la vitritis y la invasión del nervio ocular; las lesiones óseas que afectan a las vértebras y las prominencias óseas; y la afectación prostática, que puede constituir un reservorio asintomático de la infección.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por *C. neoformans* y *C. gattii* se basa en la realización de hemocultivos, cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR) o cultivos de otro material clínico (v. cap. 60). El estudio microscópico del LCR puede poner de manifiesto la presencia de las levaduras de gemación encapsuladas características de este microorganismo. Cuando están presentes en el LCR u otro material clínico, las células de *C. neoformans* se visualizan mediante la tinción de Gram (v. cap. 60, fig. 60.2), así como de tinta china (v. fig. 65.8) y otras tinciones (v. fig. 65.7). Los cultivos de muestras clínicas en medios micológicos convencionales generan colonias mucoides formadas por levaduras de gemación encapsuladas redondeadas ureasa-positivas tras un período de incubación de 3-5 días. La identificación hasta el nivel de especie se lleva a cabo por medio de pruebas de asimilación de carbohidratos en agar de semilla negra (las colonias de *C. neoformans* adquieren una coloración marrón a negruzca) o pruebas directas de actividad fenoloxidasa (resultados positivos).

Sin embargo, la mayoría de las veces el diagnóstico de meningitis criptocócica se fundamenta en la detección directa del antígeno polisacárido capsular en suero o LCR (tabla 65.7). La detección del antígeno criptocócico se lleva a cabo por medio de una de las pruebas comerciales de aglutinación de látex o enzimoinmunoanálisis. El desarrollo de análisis de detección de antígenos de flujo lateral supone una prueba asistencial potencial para usar sobre el terreno. Se ha demostrado que estas pruebas son rápidas, sensibles y específicas para el diagnóstico de la enfermedad criptocócica por *C. neoformans* y *C. gattii* (v. tabla 65.7). Aunque la prueba de β-D-glucano no es de utilidad para el diagnóstico de la criptococosis, los métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son prometedores.

Tabla 65.7

Sensibilidad de la detección de antígenos, estudio microscópico de muestras teñidas con tinta china y cultivo del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de la meningitis criptocócica

	PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD	
Prueba	**Pacientes con sida**	**Pacientes sin sida**
Antígeno	100	86-95
Tinta china	82	50
Cultivo	100	90

Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Modificada de Viviani, M.A., Tortorano, A.M., 2009. Cryptococcus. En: Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.), 2009. *Clinical Mycology,* second ed. Churchill Livingstone, New York.

Tratamiento

La meningitis criptocócica y otras formas diseminadas de la criptococosis son siempre mortales en ausencia de tratamiento. Además de la administración rápida de un tratamiento antifúngico eficaz, resulta esencial un tratamiento eficaz de la hipertensión del SNC y del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune para tener buena respuesta en la meningitis por criptococos. Todos los pacientes han de recibir anfotericina B junto con flucitosina de forma aguda durante 2 semanas (tratamiento de inducción), seguidas de un tratamiento de consolidación con fluconazol (preferiblemente) o itraconazol oral a lo largo de 8 semanas. Los pacientes con sida suelen precisar un tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol o itraconazol. En los individuos que no están afectados por este síndrome, el tratamiento se puede interrumpir una vez finalizada la pauta de consolidación; sin embargo, hasta un 26% de ellos registra una recidiva durante los 3-6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Por tanto, puede ser conveniente administrar un tratamiento prolongado de consolidación con un azol durante un período máximo de 1 año, incluso en los pacientes no afectados por el sida.

Después del tratamiento es preciso llevar a cabo un seguimiento clínico y micológico de estos pacientes. El seguimiento micológico se realiza mediante punciones lumbares repetidas: 1) al finalizar el período de tratamiento de inducción de 2 semanas con el fin de comprobar la esterilización del LCR; 2) al finalizar el tratamiento de consolidación, y 3) cuando así lo indique cualquier modificación del estado clínico durante el seguimiento. Es preciso cultivar las muestras de LCR obtenidas durante el seguimiento. La determinación de la proteína, la glucosa, el recuento celular y el título de antígeno criptocócico del LCR resulta de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento, aunque su capacidad pronóstica es escasa. La falta de esterilización del LCR el día 14 de tratamiento se relaciona con una probabilidad notablemente mayor de fracaso del tratamiento de consolidación.

Otras micosis causadas por hongos levaduriformes

En el grupo de patógenos levaduriformes no pertenecientes a los géneros *Cryptococcus* y *Candida,* destacan las infecciones nosocomiales causadas por los géneros *Malassezia, Trichosporon, Rhodotorula* y por *S. capitata,* como consecuencia de las dificultades que entraña su detección o los problemas que supone su capacidad de resistencia antifúngica.

Las infecciones provocadas por especies del género *Malassezia* (*M. furfur* y *M. pachydermatis*) suelen estar relacionadas con catéteres y tienden a darse en niños prematuros o en pacientes que reciben infusiones lipídicas. Ambos microorganismos son levaduras de gemación (fig. 65.11; v. también cap. 62, fig. 62.2). *M. furfur* coloniza a menudo la piel y es el agente etiológico de la pitiriasis versicolor (v. cap. 62), mientras que *M. pachydermatis* es causa habitual de otitis en perros y un microorganismo comensal de la piel del ser humano.

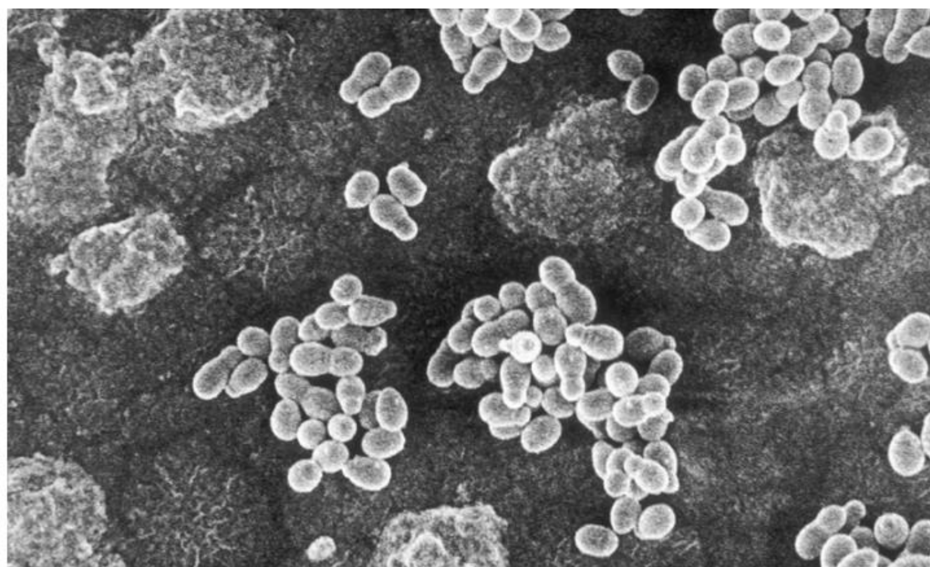


FIG. 65.11 Microfotografía electrónica de células de *Malassezia furfur* adheridas a la luz de un catéter venoso central. (Por cortesía de S.A. Messer.)

Entre las especies de *Malassezia, M. furfur* se distingue por necesitar lípidos exógenos para su proliferación. Esta exigencia, en conjunción con la localización de su nicho ecológico en la piel, permite entender la epidemiología de *M. furfur,* ya que las infecciones nosocomiales producidas por este microorganismo se relacionan directamente con la administración de complementos lipídicos intravenosos a través de un catéter venoso central. A pesar de que la proliferación de *M. pachydermatis* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos no precisa lípidos exógenos, los ácidos grasos estimulan su crecimiento, y las infecciones por este hongo se han asociado a la nutrición parenteral y la administración de lípidos por vía intravenosa. Casi todas las infecciones por especies del género *Malassezia* son esporádicas, si bien se han descrito brotes de fungemia en lactantes que recibían lípidos intravenosos. El desarrollo de este microorganismo se ve favorecido por las infusiones ricas en lípidos, a las que accede a través del catéter. Un señalado brote de fungemia por *M. pachydermatis* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos se relacionó con un grupo de enfermeras que tenían perros que presentaban otitis por este patógeno. La cepa responsable del brote se detectó en las manos de las enfermeras y en al menos uno de los perros afectados.

El género *Malassezia* se debe tener en cuenta cuando se observe la presencia de levaduras en frascos de hemocultivo o material clínico en el estudio microscópico y no se recupere ningún microorganismo en las placas de agar convencional. El aislamiento en agar de las especies de este género, y en especial de *M. furfur*, exige la inoculación de la placa con el microorganismo y la adición de una capa de aceite de oliva estéril sobre su superficie. El aceite de oliva satisface las necesidades de lípidos; se debe detectar la proliferación de los microorganismos en un plazo comprendido entre 3 y 5 días.

El tratamiento de la fungemia debida a especies incluidas en este género no suele implicar la administración de fármacos antifúngicos. La infección desaparece al retirar la infusión lipídica y las vías intravenosas.

El género *Trichosporon* se compone actualmente de seis especies que tienen importancia clínica: *T. asahii* y *T. mucoides* (ahora clasificados en el género *Cutaneotrichosporon*) producen infecciones invasivas profundas, *T. asteroides* y *T. cutaneum* (ahora clasificados también en el género *Cutaneotrichosporon*) causan infecciones cutáneas superficiales, *T. ovoides* origina la piedra blanca del cuero cabelludo y *T. inkin* provoca la piedra blanca del vello púbico. Desde el punto de vista morfológico, los microorganismos presentan unas características semejantes y aparecen en el material clínico en forma de hifas, artroconidios y células levaduriformes de gemación.

Trichosporon provoca episodios de fungemia asociada a catéteres en pacientes neutropénicos, si bien puede igualmente acceder al torrente circulatorio a través de las vías respiratorias o el tubo GI. La diseminación hematógena extensa se manifiesta con hemocultivos positivos y numerosas lesiones cutáneas. La tricosporonosis hepática crónica puede remedar la candidiasis hepática y se observa en pacientes en proceso de recuperación de una neutropenia. Se ha señalado que *Trichosporon* constituye la causa más frecuente de infección por levaduras distintas de *Candida* en pacientes con neoplasias hematológicas y se asocia a una mortalidad por encima del 80%. La sensibilidad a anfotericina B es variable; este fármaco carece de actividad fungicida frente a las especies pertenecientes a este género. Se ha descrito el fracaso de tratamientos basados en anfotericina B, fluconazol y la combinación de ambos compuestos; en estos casos, el desenlace suele ser muy desfavorable en ausencia de recuperación de los neutrófilos. Las especies de *Trichosporon* son resistentes a las equinocandinas, pero parece que responden clínicamente al tratamiento con voriconazol.

Las especies incluidas en el género *Rhodotorula* se distinguen por la producción de pigmentos carotenoides (que confieren a las colonias una coloración rosada a rojiza) y diversas células levaduriformes de gemación multilaterales encapsuladas. Las especies de mayor relevancia clínica de este género son *R. glutinis, R. mucilaginosa (R. rubra)* y *R. dariensis*. Estos hongos levaduriformes forman parte de la microflora comensal de la piel, las uñas y las membranas mucosas, y aparecen también en el queso, los productos lácteos y diversas fuentes ambientales, como el aire, el suelo, las cortinas de ducha, las juntas de las bañeras y los cepillos de dientes. Las especies de *Rhodotorula* están adoptando un papel destacado como patógenos humanos en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes con sondas permanentes. Se han implicado en la infección y la fungemia asociadas a catéteres venosos centrales, infecciones oftalmológicas, peritonitis y meningitis. La anfotericina B dispone de una buena actividad frente a las especies de este género y, en conjunción con la retirada del catéter, constituye un abordaje óptimo frente a las infecciones por estos microorganismos. La flucitosina posee también una excelente actividad, aunque no es conveniente administrarla en monoterapia. No se debe emplear el fluconazol ni las equinocandinas como tratamiento de las infecciones por este género, y aún no se han publicado datos clínicos acerca de la función de los nuevos triazoles de espectro extendido (como el voriconazol, el isavuconazol y el posaconazol).

Entre los patógenos levaduriformes oportunistas emergentes, *S. capitata* (antiguamente *B. capitatus*) es un hongo rara vez descrito que ocasiona infecciones sistémicas graves en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con neoplasias hematológicas. Este microorganismo produce hifas y artroconidios, presenta una amplia distribución en la naturaleza y puede formar parte de la microflora cutánea normal. Las manifestaciones de la infección por *S. capitata* son semejantes a las asociadas a la infección por *Trichosporon* en pacientes neutropénicos, y son frecuentes la fungemia y la diseminación multiorgánica (incluso con afectación cerebral). La tasa de mortalidad se sitúa entre un 60 y un 80%. Los hemocultivos suelen arrojar unos resultados positivos. Como sucede en el género *Trichosporon*, puede aparecer una forma diseminada crónica semejante a la candidiasis diseminada crónica al remitir la neutropenia.

El abordaje terapéutico óptimo de las infecciones producidas por *S. capitata* no se ha definido adecuadamente hasta el momento. Algunos médicos creen que este microorganismo presenta una menor sensibilidad a la anfotericina B. La excelente actividad *in vitro* del voriconazol indica que podría ser un fármaco útil para el tratamiento de las infecciones por este patógeno. Se recomienda llevar a cabo una rápida retirada de los catéteres venosos centrales, la inmunoterapia adyuvante y la administración de nuevos antifúngicos (como el voriconazol o el fluconazol a dosis altas con anfotericina B) como tratamiento de esta infrecuente aunque devastadora enfermedad.

Microsporidios

Fisiología y estructura

Los **microsporidios** son parásitos intracelulares estrictos, nucleados y unicelulares que antiguamente se consideraban microorganismos eucariotas primitivos por la presencia de ribosomas de tipo procariota y por la aparente ausencia de membranas de Golgi, peroxisomas y mitocondrias verdaderas. La secuencia completa del genoma y el análisis de sintenia indican que los microorganismos del filo Microsporidia pertenecen al reino Fungi, ya que proceden de un ancestro quitridio endoparasitario en la rama divergente más precoz del árbol filogenético micótico. Recientemente, se propuso que los microsporidios estuviesen ligados o que se encuadrasen dentro del filo novedoso Cryptomycota, el cual representa desde el punto de vista filogenético a formas micóticas intermedias. Además, algunos rasgos estructurales de los microorganismos, como la presencia de quitina en la pared de la espora, núcleos diplocariotas y placas fusiformes electrodensas asociadas a la envoltura nuclear, sugieren una posible relación entre los hongos y los microsporidios, mientras que el ciclo vital de los microsporidios es único y diferente al de otras especies de hongos. Los microorganismos se caracterizan por la estructura de sus esporas, que poseen un mecanismo de extrusión tubular complejo para inyectar el material infeccioso (esporoplasma) dentro de las células. Se han detectado microsporidios en tejidos humanos y se han visto implicados en enfermedades en seres humanos. Se han identificado 14 especies como patógenos humanos: *Anncaliia* (antiguamente *Brachiola*) *algerae, A.* (antiguamente *Brachiola*) *connori, A. vesicularum, Encephalitozoon cuniculi, E. hellem, E. intestinalis (Septata intestinalis), E. bieneusi, Microsporidium ceylonensis, M. africanum, Nosema ocularum, Pleistophora ron- neafiei, Trachipleistophora hominis, T. anthropophthera* y *Vittaforma corneae*. Otros microsporidios no clasificados, asignados colectivamente al grupo *Microsporidium*, también se han implicado en infecciones en seres humanos. *E. bieneusi* y *E. intestinalis* son las dos causas más frecuentes de enfermedad entérica, mientras que la mayoría de las especies relacionadas con la enfermedad extraintestinal y diseminada pertenecen al género *Encephalitozoon*, como *E. hellem, E. cuniculi y E. intestinalis*. Otras especies, como *A. connori, V. corneae, T. anthropophthera* y *T. hominis*, se han descrito en casos infrecuentes de microsporidiosis diseminada.

Patogenia

La infección por microsporidios se inicia por la ingestión de las esporas, tras la cual pasan al duodeno, donde el esporoplasma, con su material nuclear, es inyectado en una célula adyacente en el intestino delgado. Una vez en el interior de la célula huésped idónea, los microsporidios se multiplican extensamente, bien en el interior de una **vacuola parasitófora** o libres dentro del citoplasma. La multiplicación intracelular incluye una fase de divisiones repetidas mediante fisión binaria **(merogonia)** y una fase que culmina en la formación de esporas **(esporogonia).** Los parásitos se diseminan de una célula a otra, provocando la muerte celular e inflamación local. Aunque algunas especies son sumamente selectivas en el tipo celular que invaden, en conjunto los microsporidios son capaces de infectar cualquier órgano del cuerpo, y se han descrito infecciones diseminadas en individuos con inmunodepresión intensa. Tras la esporogonia, las esporas maduras que contienen esporoplasma infeccioso pueden excretarse hacia el ambiente, y así continúa el ciclo.

Epidemiología

Los microsporidios tienen una distribución universal con una amplia variedad de huéspedes en animales vertebrados e invertebrados. Se ha prestado una gran atención a *E. bieneusi* y *E. intestinalis* como causas de diarrea crónica en pacientes con sida. Tanto los microorganismos de tipo *Encephalitozoon* como *Enterocytozoon* se han detectado en tejidos de pacientes con sida con hepatitis y peritonitis. *Trachipleistophora* y *Nosema* son causas de miositis en pacientes inmunodeprimidos. El género *Nosema* ha causado queratitis localizada e infección diseminada en un niño con una inmunodeficiencia combinada grave. Las especies de *Microsporidium* y *E. hellem* han ocasionado infección de la córnea humana.

Aunque se desconoce el reservorio para la infección humana, probablemente la transmisión se lleve a cabo mediante la ingestión de esporas que se han vertido en la orina y las heces de los animales o los seres humanos infectados. Al igual que en la infección por criptosporidios, los individuos con sida y otros defectos de la inmunidad celular parecen estar expuestos a un mayor riesgo de infección por microsporidios.

Síndromes clínicos

Los signos y síntomas clínicos de la microsporidiosis son bastante variables en los casos humanos publicados (caso clínico 65.3). La infección intestinal por *E. bieneusi* en pacientes con sida se caracteriza por una diarrea persistente y debilitante parecida a la que se observa en la criptosporidiosis, la ciclosporiasis y la cistoisosporiasis. La presentación clínica de la infección con otras especies de microsporidios depende del sistema orgánico implicado y va desde un dolor ocular localizado y pérdida de visión (*Microsporidium* y especies de *Nosema*) a trastornos neurológicos y hepatitis (*E. cuniculi*) o hasta un cuadro más generalizado de diseminación con fiebre, vómitos, diarrea y malabsorción (especies de *Nosema*). En una publicación de infección diseminada por *A. connori*, el microorganismo afectaba a músculos del estómago, el intestino, las arterias, el diafragma y el corazón y a las células parenquimatosas del hígado, los pulmones y las glándulas suprarrenales.

Caso clínico 65.3 Microsporidiosis

Coyle y cols. (*N Engl J Med* 351:42-47, 2004) describieron un caso de miositis mortal causado por el microsporidio *Brachiola (Anncaliia) algerae*. Se trataba de una mujer de 57 años con artritis reumatoide y diabetes que acudió con una historia de 6 semanas de fatiga creciente, dolor muscular y articular generalizado, debilidad intensa y fiebre. Estaba tomando inmunosupresores (prednisona, metotrexato, leflunomida) para su artritis reumatoide y no presentaba indicios de infección por el VIH. En los 6 meses previos a su ingreso empezó a tomar infliximab, un anticuerpo monoclonal con una afinidad alta por el TNF-α. La paciente vivía en una ciudad pequeña al nordeste de Pensilvania y no había viajado recientemente. No tenía contacto con animales. A su ingreso, su cifra de creatinina cinasa estaba elevada, y la prueba para el VIH fue negativa. En una biopsia muscular de la cara anterior del muslo izquierdo se observaron microorganismos compatibles con microsporidios. El aspecto morfológico sugería especies de *Brachiola (Anncaliia)* cuya identidad se confirmó mediante una reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos para *B. (A.) algerae*, un patógeno de los mosquitos.

El dolor muscular empeoró y la paciente comenzó a debilitarse progresivamente, y necesitó ventilación mecánica tras sufrir una insuficiencia respiratoria. A pesar de la administración de albendazol e itraconazol, una nueva biopsia muscular del cuádriceps derecho reveló la existencia de microsporidios. La biopsia *post mortem* reveló la presencia de necrosis y la persistencia de los microorganismos.

B. (A.) algerae es un patógeno microsporidio bien conocido de los mosquitos, pero nunca antes se había publicado ningún caso de miositis en seres humanos. Este caso clínico ilustra que algunos patógenos de insectos como *B. (A.) algerae* son capaces de causar enfermedad diseminada en los seres humanos. La terapia anti-TNF-α (infliximab) pudo haber predispuesto a esta mujer a la infección por este patógeno.

TNF-α, factor de necrosis tumoral α; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por microsporidios puede establecerse mediante la detección de los microorganismos en el material de biopsia y a través de un examen con microscopio óptico del LCR y la orina. Las esporas miden entre 1 y 2 μm y pueden visualizarse mediante tinciones de Gram (grampositivas), ácido-alcohol resistencia, PAS, tinciones inmunoquímicas, tricrómicas y de Giemsa. También se ha descrito una técnica de tinción basada en cromotropos para la detección mediante microscopio óptico de esporas de *E. bieneusi* y *E. (S.) intestinalis* en heces y aspirados duodenales. Se han generado anticuerpos monoclonales frente al género *Encephalitozoon* y *E. bieneusi*, de los que algunos se han evaluado con fines diagnósticos en muestras de heces. Recientemente se ha comercializado un análisis de inmunofluorescencia, si bien aún no está aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense. La microscopia electrónica se considera el método de referencia para la confirmación diagnóstica de la microsporidiosis y para la identificación del género y las especies; sin embargo, se desconoce su sensibilidad. Otras pruebas diagnósticas, como la PCR, el cultivo y las pruebas serológicas, están en fase de investigación. Estas técnicas aún no se consideran lo suficientemente fiables para un diagnóstico de rutina. También se pueden usar métodos moleculares para identificar al microorganismo infectante a nivel de género y especie.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las microsporidiosis suele consistir en la administración oral de albendazol. Los estudios clínicos han demostrado la eficacia de este fármaco frente a especies del género *Encephalitazoon* en pacientes infectados por el VIH, para los cuales es el tratamiento de elección en el caso de microsporidiosis intestinal, ocular y diseminada, aunque únicamente es parcialmente activo frente a *E. bieneusi*. La fumagilina se ha usado con éxito frente a especies del género *Encephalitozoon* y frente a *V. corneae in vitro* y

en seres humanos para el tratamiento de la microsporidiosis intestinal por *E. bieneusi*. La nitazoxanida posee actividad frente a *E. intestinalis* y *V. corneae* y se ha usado con éxito para el tratamiento de la infección por *E. bieneusi* en pacientes con sida. Al igual que en muchas infecciones oportunistas, la terapia antirretroviral desempeña un papel crucial en la erradicación de los microsporidios en los pacientes infectados por el VIH, y es probable que un tratamiento antirretroviral eficaz reduzca la incidencia de infecciones causadas por microsporidios en el futuro.

Al igual que sucede con *Cryptosporidium*, resulta difícil prevenir la infección por microsporidios, y deben mantenerse los mismos métodos de mejora de la higiene personal y sanitaria que los empleados para otros protozoos intestinales.

Aspergilosis

La **aspergilosis** engloba un amplio abanico de enfermedades causadas por especies pertenecientes al género *Aspergillus* (cuadro 65.2). La exposición a *Aspergillus* en el medio ambiente puede provocar reacciones alérgicas en los pacientes hipersensibilizados o bien una destructiva enfermedad pulmonar invasiva o diseminada en personas muy inmunodeprimidas. Se han descrito alrededor de 19 especies de *Aspergillus* capaces de producir infección en el ser humano, si bien la mayoría de las infecciones se deben a *A. fumigatus, A. flavus, A. niger* y *A. terreus*. En estudios taxonómicos moleculares se ha demostrado que todas las especies señaladas anteriormente son realmente CE que contienen especies crípticas indistinguibles por criterios morfológicos, algunas de las cuales pueden tener importantes perfiles de resistencia a antifúngicos y rasgos patogénicos.

Cuadro 65.2 Espectro de enfermedades producidas por el género *Aspergillus*

Reacciones alérgicas

Cavidad nasal
Senos paranasales
Vías respiratorias inferiores

Colonización

Obstrucción de senos paranasales
Bronquios
Cavidades pulmonares preformadas

Infecciones cutáneas superficiales

Heridas
Sitio de inserción del catéter

Infecciones invasivas limitadas

Pacientes con una inmunodeficiencia leve
Bronquios
Parénquima pulmonar

Infección pulmonar muy invasiva

Pacientes con inmunodeficiencia grave
Diseminación sistémica
Muerte

Morfología

Las especies del género *Aspergillus* se desarrollan como formas miceliales hialinas en cultivo. En el examen macroscópico, las colonias de *Aspergillus* pueden ser negras, marrones, verdes, amarillas, blancas o de otro color en función de la especie y de las condiciones de crecimiento. El aspecto de la colonia puede orientar la identificación inicial, pero la identificación definitiva precisa el estudio microbiológico de las hifas y la estructura de la cabeza conidial.

Los aspergilos forman hifas tabicadas ramificadas que producen cabezas conidiales cuando se exponen a aire en cultivo y en tejido. Cada cabeza conidial se compone de un conidióforo con una vesícula terminal, que porta una o dos capas de fialidas, o esterigmas (v. cap. 57, fig. 57.3B). A su vez, las fialidas alargadas generan columnas de conidios esféricos que constituyen los propágulos infecciosos a partir de los cuales se desarrolla la fase micelial del hongo. La identificación de cada una de las especies de este género depende, en parte, de las diferencias existentes entre sus cabezas conidiales, como la disposición y la morfología de los conidios (figs. 65.12 y 65.13). En muchos casos pueden ser necesarios métodos moleculares para la identificación de las especies crípticas de un CE.

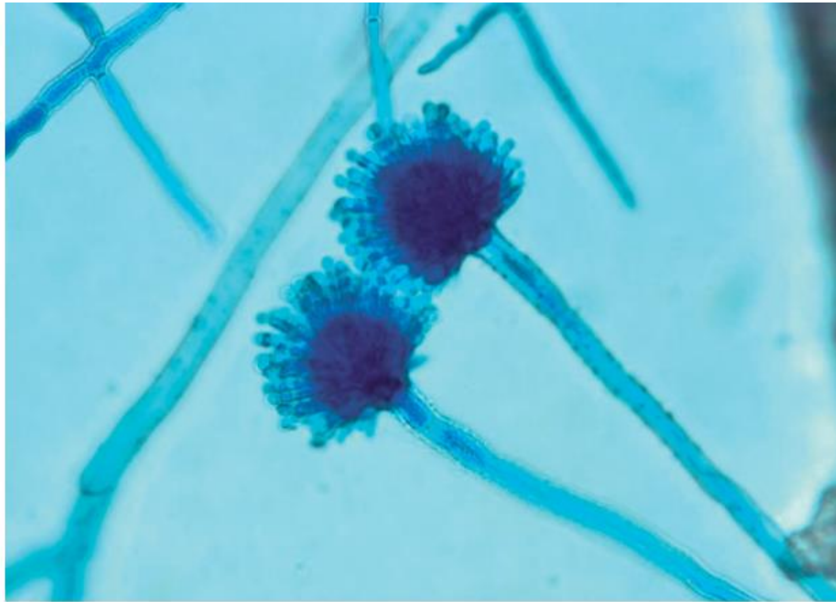


FIG. 65.12 *Aspergillus fumigatus*. Preparación en azul algodón de lactofenol que muestra las cabezas conidiales.

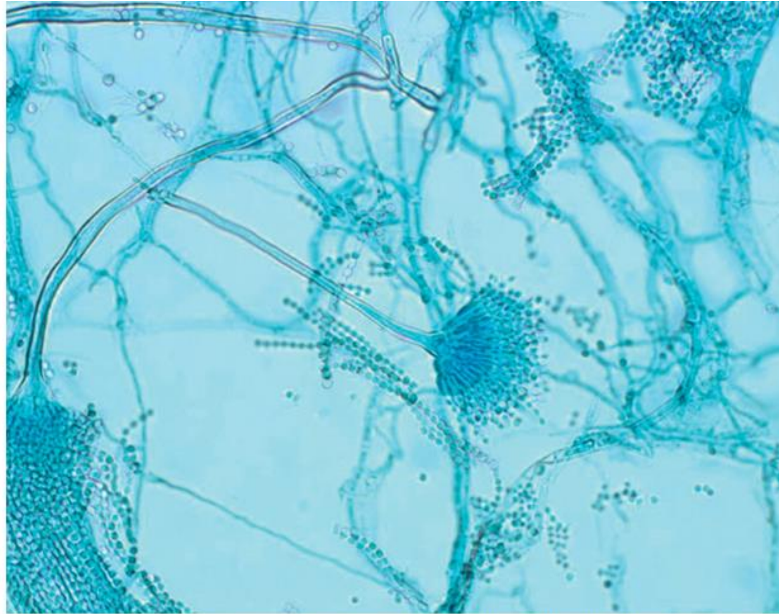


FIG. 65.13 *Aspergillus terreus*. Preparación en azul algodón de lactofenol en la que se aprecia la cabeza conidial.

En el tejido, las hifas de los microorganismos incluidos en el género *Aspergillus* se tiñen débilmente con H-E, pero se visualizan bien por medio de las tinciones fúngicas de PAS, GMS y Gridley (fig. 65.14). Las hifas son homogéneas y muestran una anchura uniforme (3 a 6 µm), contornos paralelos, tabiques regulares y un patrón progresivo de ramificación arboriforme (v. fig. 65.14). Las ramas son dicotómicas y suelen surgir en ángulos agudos (≈45°). Se puede observar la presencia de hifas en el interior de los vasos sanguíneos (angioinvasión), lo que provoca trombosis. Las cabezas conidiales rara vez se encuentran en los tejidos, aunque pueden desarrollarse en el interior de alguna cavidad (fig. 65.15). La importante especie *A. terreus* se identifica en los tejidos por la presencia de aleurioconidios esféricos u ovalados que se forman a partir de las paredes laterales del micelio (fig. 65.16); por lo demás, las hifas de las especies patógenas de *Aspergillus* no se diferencian morfológicamente entre sí.

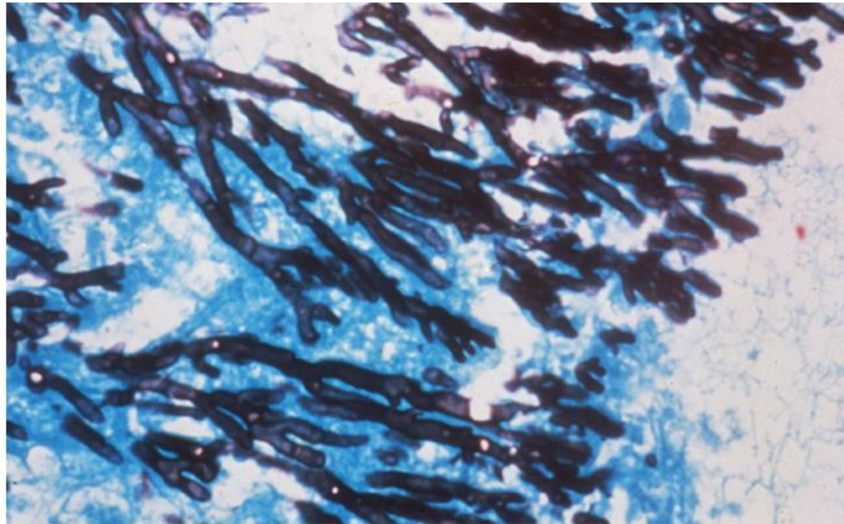


FIG. 65.14 *Aspergillus* en una muestra de tejido en la que se observan la ramificación en ángulos agudos y las hifas tabicadas (metenamina argéntica de Gomori, ×1.000).

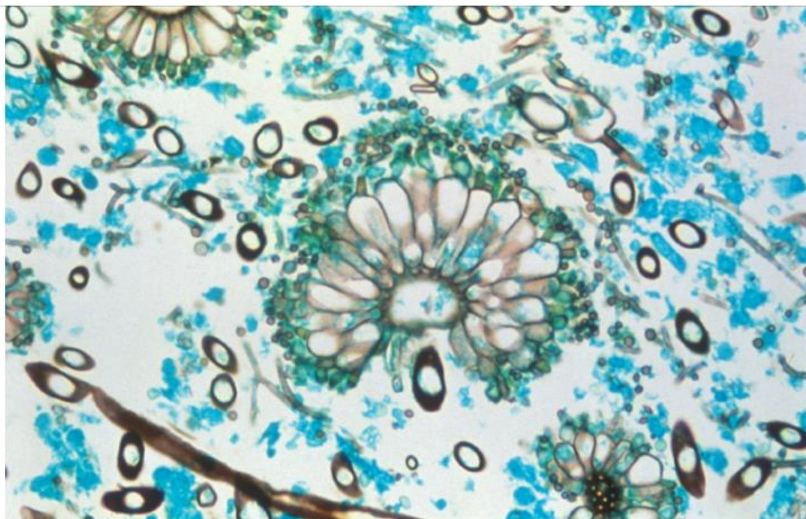


FIG. 65.15 *Aspergillus niger* en una lesión pulmonar cavitaria que muestra las hifas y la cabeza conidial (metenamina argéntica de Gomori, ×1.000).



FIG. 65.16 *Aspergillus terreus* en tejido. Las *flechas* señalan un aleurioconidio (metenamina argéntica de Gomori, ×1.000). (De Walsh, T.J., et al., 2003. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus:* pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis* 188:305-319.)

Epidemiología

Las especies del género *Aspergillus* son frecuentes en todo el mundo. Sus conidios son ubicuos en el aire, el suelo y la materia orgánica en descomposición. En el entorno hospitalario se encuentran en el aire, los rociadores de ducha, los depósitos de agua y las plantas en maceta. Por ello, los conidios son inhalados constantemente. El tipo de reacción del huésped, los hallazgos anatomopatológicos asociados y el desenlace de la infección dependen más de factores del huésped que de la virulencia o la capacidad patógena de cada especie de *Aspergillus*. El aparato digestivo constituye la vía de entrada más frecuente y relevante.

Síndromes clínicos

Las manifestaciones alérgicas de la aspergilosis conforman un espectro de presentaciones basadas en el grado de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus* (caso clínico 65.4). En la forma broncopulmonar puede aparecer asma, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica, elevación de las concentraciones séricas de IgE e indicios de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus* (prueba cutánea). En la sinusitis alérgica, los indicios analíticos de hipersensibilidad se acompañan de los síntomas de las vías respiratorias superiores de obstrucción nasal y rinorrea, cefaleas y dolor facial.

Caso clínico 65.4 Aspergilosis invasiva

Guha y cols. (*Infect Med* 24[Suppl 8]:8-11, 2007) describieron un caso de aspergilosis invasiva en un trasplantado renal. Se trataba de una mujer de 34 años que consultó con una historia de 2 días de evolución con debilidad, mareo, dolor en la pantorrilla izquierda y heces de aspecto alquitranado. No refería dolor torácico, tos ni disnea. Entre sus antecedentes médicos destacaba una diabetes que produjo una insuficiencia renal, por la cual había recibido un trasplante renal de donante cadáver en 2002. Tres semanas antes de la consulta se produjo un rechazo agudo del injerto y empezó a recibir un tratamiento inmunodepresor con alemtuzumab, tacrolimús, sirolimús y prednisona. Al ingreso estaba taquicárdica, hipotensa y febril. La exploración física mostró un cordón venoso doloroso palpable en la fosa poplítea. La radiografía de tórax inicial no presentaba alteraciones. Los estudios de laboratorio revelaron anemia y uremia. El recuento de leucocitos era de 4.800/µl con un 80% de neutrófilos. La paciente recibió cuatro unidades de concentrados de eritrocitos y se empezó el tratamiento empírico con gatifloxacino. Los hemocultivos fueron positivos para *Escherichia coli* sensible al gatifloxacino. Al sexto día de ingreso hospitalario, la paciente desarrolló un exantema vesiculoso en las nalgas y la pantorrilla izquierda y el cultivo fue positivo para virus del herpes simple, por lo que se empezó el tratamiento con aciclovir. La situación de la paciente se estabilizó, salvo el funcionamiento renal, y se empezó la hemodiálisis intermitente al octavo día de ingreso. A los 12 días del ingreso, la paciente sufrió una reducción de la reactividad, presentó obnubilación y tuvo que ser intubada por dificultad respiratoria. La radiografía de tórax mostraba nódulos pulmonares bilaterales difusos. El cultivo del líquido del lavado broncoalveolar mostró hongos del género *Aspergillus* y se identificaron cuerpos de inclusión sugestivos de infección por citomegalovirus. Se redujo la inmunodepresión y se empezó a administrar anfotericina B liposómica. La paciente sufrió un infarto agudo de miocardio y entró en coma. La resonancia magnética craneal mostraba múltiples infartos agudos en el lóbulo frontal y el cerebelo. El estado de la paciente se siguió deteriorando y aparecieron múltiples nódulos cutáneos en los brazos y el tronco. En la biopsia de los nódulos cutáneos se cultivó *A. flavus*. La paciente falleció a los 23 días del ingreso, y en la autopsia se detectó *A. flavus* en múltiples órganos, incluidos el corazón, los pulmones, las glándulas suprarrenales, la tiroides, el riñón y el hígado.

Este caso es un ejemplo extremo de aspergilosis diseminada en un paciente inmunodeprimido.

Las especies de *Aspergillus* son capaces de colonizar tanto los senos paranasales como las vías respiratorias inferiores, lo que provoca bronquitis aspergilosa y aspergiloma verdadero («bola fúngica»). La bronquitis aspergilosa suele darse en pacientes con un proceso pulmonar subyacente, como la fibrosis quística, la bronquitis crónica o la bronquiectasia. El trastorno se caracteriza por la formación de moldes o tapones bronquiales integrados por hifas y material mucinoso. Los síntomas corresponden a los de la enfermedad de base; no se producen daños tisulares, aunque la terapia antifúngica puede ser de utilidad. Se puede formar un aspergiloma tanto en los senos paranasales como en una cavidad pulmonar preformada por una tuberculosis anterior u otra enfermedad pulmonar cavitaria crónica. Los aspergilomas se pueden observar en el examen radiológico, aunque no suelen provocar síntomas. Por lo general, el tratamiento no es necesario, excepto en pacientes con hemorragia pulmonar. La resección quirúrgica de la cavidad y de la bola fúngica está indicada en caso de una hemorragia pulmonar, que puede ser grave y potencialmente mortal. Además, el desbridamiento radical de los senos paranasales puede ser necesario para aliviar los síntomas o una hemorragia debida a la presencia de una bola fúngica. El tratamiento antifúngico por vía oral puede ayudar con los síntomas, pero rara vez destruye el hongo presente en la cavidad o el seno.

Las formas de aspergilosis invasiva cubren todo un espectro que comprende desde una enfermedad invasiva superficial en un paciente con inmunodepresión leve (p. ej., tratamiento con corticoides a dosis bajas, enfermedad vascular del colágeno o diabetes) a una forma destructiva de aspergilosis pulmonar con invasión local o aspergilosis diseminada. Las formas de invasión más limitada suelen englobar la aspergilosis bronquial seudomembranosa y la aspergilosis pulmonar necrosante. La aspergilosis bronquial puede originar estertores, disnea y hemoptisis. La mayoría de los pacientes con aspergilosis pulmonar necrosante crónica padecen un trastorno pulmonar estructural subyacente susceptible de tratamiento con corticoides a dosis bajas. Se trata de una infección crónica que puede ocasionar daños locales con desarrollo de infiltrados y masas fúngicas visibles en el estudio radiológico. No provoca invasión ni diseminación vasculares. La resección quirúrgica de las áreas afectadas y la administración de fármacos antifúngicos son medidas terapéuticas eficaces de esta entidad.

La aspergilosis pulmonar invasiva y la aspergilosis diseminada son dos infecciones devastadoras que afectan a pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos. Los principales factores predisponentes de esta complicación infecciosa son un recuento de neutrófilos por debajo de 500/mm^3, la quimioterapia citotóxica y el tratamiento con corticoides. Los pacientes presentan fiebre e infiltrados pulmonares que, con frecuencia, se acompañan de dolor torácico pleurítico y hemoptisis. A menudo, el diagnóstico definitivo se retrasa debido a la frecuente obtención de resultados negativos en los cultivos de esputo y los hemocultivos. A pesar de la administración de un tratamiento antifúngico específico, la mortalidad de esta infección es notablemente alta y suele superar el 70% (v. tabla 65.5). La diseminación hematógena de la infección a localizaciones extrapulmonares es frecuente debido a la naturaleza angioinvasiva del hongo. Los lugares afectados con mayor frecuencia son el cerebro, el corazón, los riñones, el aparato digestivo, el hígado y el bazo.

Diagnóstico de laboratorio

Al igual que en el caso de otros hongos ubicuos, el diagnóstico de la aspergilosis impone una cierta cautela al proceso de evaluación del aislamiento de una especie de *Aspergillus* a partir de una muestra clínica. La recuperación de una cepa a partir de tejido extirpado por vía quirúrgica o de localizaciones estériles y la obtención de resultados anatomopatológicos positivos (hifas moniliáceas tabicadas de ramificación dicotómica) se han de interpretar como significativas en todos los casos; se debe analizar detalladamente cualquier aislamiento a partir de una localización con contaminación frecuente (p. ej., aparato respiratorio).

La mayoría de las especies causantes de aspergilosis crecen con facilidad en los medios micológicos convencionales que carecen de cicloheximida. La identificación hasta el nivel de especie de los principales patógenos para el ser humano se basa en las características microscópicas y de cultivo en agar patata dextrosa. La morfología microscópica (conidióforos, vesículas, métulas, fialidas y conidios) se observa mejor en un cultivo en portaobjetos y es necesaria para la identificación hasta el nivel de especie.

La aspergilosis invasiva debida a *A. fumigatus* y a la mayoría de las especies restantes rara vez se demuestra por la obtención de resultados positivos en los hemocultivos. De hecho, se ha comprobado que la mayoría de las cepas que invaden el torrente circulatorio de este género representan una seudofungemia o bien episodios terminales en la autopsia. Es importante destacar que *A. terreus,* entre todas las especies de *Aspergillus,* produce una aspergilemia real. De manera semejante a otros hongos filamentosos angioinvasivos (p. ej., géneros *Fusarium* y *Scedosporium*), *A. terreus* es capaz de llevar a cabo una esporulación adventicia a través de la cual genera esporas levaduriformes, o aleurioconidios, en el tejido y es más probable que sea detectada en la sangre obtenida para los hemocultivos (v. fig. 65.16). El reconocimiento de los citados aleurioconidios en el examen microscópico de muestras de tejido, punción-aspiración con aguja fina o broncoscopia hace posible una rápida identificación de sospecha de *A. terreus*.

El diagnóstico rápido de aspergilosis invasiva se ha perfeccionado considerablemente gracias al desarrollo de inmunoanálisis de detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* en suero, en líquido del lavado broncoalveolar (LBA) y en LCR. La variante disponible de esta prueba más generalizada emplea un formato de enzimoinmunoanálisis que puede realizarse por medio de equipos comerciales de reactivos o bien en laboratorios de referencia. Este ensayo tiene una razonable especificidad, pero presenta niveles de sensibilidad variables. Se aplica a muestras seriadas de pacientes de alto riesgo (neutropénicos y TMO principalmente) como un indicador precoz para iniciar una terapia antifúngica empírica o preventiva y para perseguir con mayor dedicación un diagnóstico definitivo. Se ha desarrollado un inmunoanálisis de flujo lateral (LFI) para detectar una glucoproteína extracelular de *Aspergillus,* la cual está presente en las paredes celulares de tubos germinativos crecientes y se secreta en las puntas de las hifas en crecimiento pero está ausente en los conidios no germinados. La simplicidad de la prueba de LFI sugiere su posible aplicación a la cabecera del paciente para el suero o el LBA. La prueba de β-D-glucano se ha aplicado para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva, pero carece de especificidad. Por el contrario, los análisis basados en PCR tienen una sensibilidad y una especificidad demostradas para el diagnóstico de aspergilosis invasiva y se está trabajando para estandarizar este método. En Europa existen varios análisis de PCR en tiempo real multiplex para la detección del ácido desoxirribonucleico de *Aspergillus*. Una de las estrategias de mayor éxito para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva consiste en combinar la detección de antígeno (ya sea galactomanano o β-D-glucano) con una PCR. En numerosos artículos queda claro que la aplicación de estas pruebas ayuda a diagnosticar con mayor rapidez una aspergilosis invasiva.

Tratamiento y prevención

La prevención de la aspergilosis en los pacientes de alto riesgo reviste una importancia fundamental. Los pacientes neutropénicos y otros pacientes de alto riesgo suelen alojarse en instalaciones dotadas de un sistema de filtrado del aire con el fin de minimizar la exposición a los conidios de *Aspergillus*.

El tratamiento antifúngico específico frente a la aspergilosis suele implicar la administración de voriconazol (el isavuconazol y el posaconazol son alternativas al voriconazol) o de una de las formulaciones lipídicas de anfotericina B. Se debe recordar que se considera que *A. terreus* es resistente a la anfotericina B, por lo que es preciso utilizar un fármaco alternativo como el voriconazol (u otro triazol activo frente a mohos). La reciente introducción del voriconazol constituye una opción terapéutica que dispone de una eficacia mayor y una toxicidad inferior que la anfotericina B (v. cap. 61). Las tentativas adicionales de disminución de la inmunodepresión y/o reconstitución de las defensas inmunitarias del paciente son también unos destacados componentes del tratamiento de la aspergilosis. Igualmente, se recomienda la resección quirúrgica de las áreas afectadas siempre que sea posible. La resistencia a triazoles activos frente a mohos (el isavuconazol, el itraconazol, el posaconazol y el voriconazol) es infrecuente, pero se ha mencionado en varias localizaciones del mundo. En Países Bajos se ha observado un nexo potencial con el uso de azoles fungicidas en la agricultura.

Mucormicosis

El término **mucormicosis** hace referencia a un conjunto de entidades producidas por hongos pertenecientes a los subfilos Mucoromycotina y Entomophthoromycotina. Los principales patógenos humanos de la clase de los Mucormycetes se incluyen en dos órdenes, Mucorales y Entomophthorales. Los órdenes Entomophthorales y Basidiobolales contienen dos géneros patógenos, *Conidiobolus* y *Basidiobolus,* respectivamente. Estos hongos suelen causar una infección granulomatosa crónica de tejidos subcutáneos y se describen en el capítulo 63.

Dentro del orden Mucorales, los géneros patógenos son *Rhizopus, Mucor, Lichtheimia* (antes *Absidia*), *Rhizomucor, Saksenaea, Cunninghamella, Syncephalastrum* y *Apophysomyces*. Las infecciones por Mucormycetes son infrecuentes y su incidencia es de 1,7-3,4 infecciones por millón de personas en Estados Unidos. Por desgracia, cuando se producen, las infecciones por estos patógenos suelen ser agudas y de progresión rápida, y las tasas de mortalidad oscilan entre un 70 y un 100%.

Morfología

Desde el punto de vista macroscópico, los hongos patógenos incluidos en el orden Mucorales crecen con rapidez y producen colonias lanosas de color gris a marrón en un plazo de 12-18 horas. La identificación a nivel de género y especie se basa en la morfología microscópica. En el examen microscópico, los Mucormycetes son hongos filamentosos con hifas cenocíticas hialinas anchas que presentan algunos tabiques infrecuentes. Las esporas asexuadas de los hongos pertenecientes al orden Mucorales se hallan en un esporangio y se denominan **esporangiosporas.** Los esporangios se encuentran en el extremo de unos esporangióforos tipo tallo que terminan en una tumefacción bulbosa conocida como **columela** (fig. 65.17; v. también cap. 57, fig. 57.3A). La presencia de estructuras radiculares, llamadas **rizoides,** resulta de utilidad en la identificación de géneros específicos del orden Mucorales. Igual que en el caso de los aspergilos, la mejor forma de identificación de los hongos del orden Mucorales es con métodos moleculares.



FIG. 65.17 Género *Rhizopus* que muestra un esporangio y varios rizoides.

En los tejidos los Mucormycetes (orden Mucorales) se desarrollan como hifas aplanadas moniliáceas (no pigmentadas) sin tabiques o con un reducido número de tabiques (fig. 65.18). A diferencia del género *Aspergillus* y otros hongos hialinos, la anchura de las hifas supera con frecuencia los 10 µm, y estas presentan un contorno irregular, son pleomorfas y a menudo se pliegan y retuercen sobre sí mismas. El patrón de ramificación de las hifas es irregular y no progresivo, y las ramificaciones suelen surgir de las hifas progenitoras en ángulos rectos. Las paredes de las hifas son delgadas, se tiñen débilmente con GMS y otras tinciones específicas para hongos y con frecuencia se detectan con mayor facilidad mediante H-E (v. fig. 65.18). Los Mucormycetes suelen ser angioinvasivos.

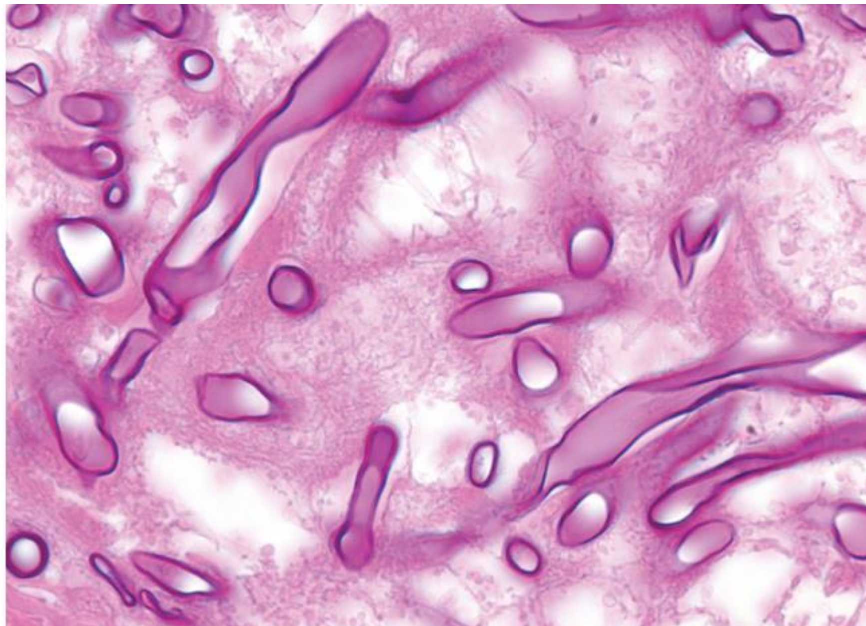


FIG. 65.18 Género *Rhizopus* en una muestra de tejido en la que aparecen unas anchas hifas aplanadas que carecen de tabiques (hematoxilina-eosina, ×1.000).

Epidemiología

La mucormicosis es una enfermedad esporádica de distribución universal. *R. arrhizus* es la causa más frecuente de mucormicosis en el ser humano; sin embargo, se sabe que algunas otras especies de *Rhizopus, Rhizomucor, Lichtheimia* y *Cunninghamella* producen enfermedad invasiva en pacientes hospitalizados. Los microorganismos son ubicuos en el suelo y la vegetación en proceso de descomposición, y la infección se adquiere por inhalación, ingesta o contaminación de heridas por esporangiosporas presentes en el entorno. Al igual que el género *Aspergillus,* la diseminación nosocomial de los Mucormycetes puede tener lugar a través de sistemas de aire acondicionado, en especial durante el proceso de construcción. Por otra parte, los brotes focales de mucormicosis se han asociado a la utilización de vendas o cintas adhesivas contaminadas en vendajes quirúrgicos, que originan una mucormicosis cutánea primaria. Cabe destacar que los pacientes inmunocompetentes pueden desarrollar infecciones cutáneas postraumáticas, y representan hasta el 18% de todos los casos de mucormicosis en un estudio de casos diagnosticados en Francia. Además, se han mencionado casos cutáneos necrosantes después de un tornado en Joplin, Misuri, o bien como una causa de infecciones asociadas a combates en Afganistán.

La mucormicosis invasiva se produce en pacientes inmunodeprimidos y presenta unas características clínicas semejantes a la aspergilosis. Se ha estimado que los Mucormycetes pueden causar infecciones en un 1-9% de los receptores de un trasplante de órgano sólido, en especial en los pacientes con diabetes mellitus. Entre los factores de riesgo se encuentran el tratamiento con corticoides y deferoxamina, la cetoacidosis diabética, la insuficiencia renal, las neoplasias hematológicas, la mielosupresión y la exposición a actividad de construcción hospitalaria. Recientemente se han descrito algunos casos de mucormicosis tras un TMO en pacientes que habían recibido profilaxis antifúngica con voriconazol, un fármaco que carece de actividad frente a los Mucormycetes.

Síndromes clínicos

Se distinguen varias formas clínicas de mucormicosis producida por hongos pertenecientes al orden Mucorales. La afectación de los senos (sinusitis aislada, formas rinocerebral y sinoorbital) es la presentación más frecuente en los pacientes diabéticos y en los adictos a drogas por vía parenteral, mientras que la infección pulmonar es el segundo cuadro en frecuencia, y lo contrario es cierto en los pacientes hematológicos.

La mucormicosis rinocerebral es una infección invasiva aguda de la cavidad nasal, los senos paranasales y la órbita que afecta a las estructuras faciales y se disemina hacia el SNC con afectación de las meninges y el cerebro. La mayoría de las infecciones se dan en pacientes con acidosis metabólica, en especial cetoacidosis diabética, así como en aquellos con neoplasias hematológicas.

La mucormicosis pulmonar es una infección primaria en los pacientes neutropénicos que se puede diagnosticar erróneamente como aspergilosis invasiva. Las lesiones pulmonares son de tipo infarto y secundarias a la invasión por las hifas y la ulterior trombosis de los grandes vasos pulmonares. Las radiografías de tórax muestran una bronconeumonía de progresión rápida, consolidación segmentaria o lobular y signos de cavitación. Se pueden formar bolas fúngicas semejantes a un aspergiloma. La hemorragia pulmonar con hemoptisis mortal puede deberse a la invasión vascular por el hongo.

La naturaleza angioinvasiva de los Mucormycetes mucoráceos origina con frecuencia una infección diseminada con isquemia tisular de diversos órganos. Los síntomas iniciales ponen de relieve la afectación neurológica, pulmonar y del aparato GI. La afectación del aparato digestivo suele ocasionar una hemorragia masiva o una perforación grave.

La mucormicosis cutánea puede constituir un signo de la diseminación hematógena del patógeno. Las lesiones tienden a ser nodulares con un núcleo equimótico. La mucormicosis cutánea primaria se desarrolla como consecuencia de un traumatismo, la aplicación de vendajes quirúrgicos o la colonización de quemaduras. La infección puede ser superficial o bien extenderse con rapidez hacia los tejidos subcutáneos. Las secuelas de los devastadores tornados de 2011 en Estados Unidos incluyeron varios casos de mucormicosis masiva profunda en personas no inmunodeprimidas de manera secundaria a la inoculación cutánea por residuos transportados por el aire.

Diagnóstico de laboratorio

El pésimo pronóstico de la mucormicosis exige la obtención de tejido para su examen microscópico directo, estudio anatomopatológico y cultivo. Dado que los Mucormycetes constituyen un grupo muy ubicuo, la demostración de la presencia de elementos fúngicos característicos en muestras tisulares tiene una relevancia mucho mayor que su mero aislamiento *in vitro*.

Las muestras adecuadas proceden de raspados de la mucosa nasal, los aspirados de los contenidos sinusales, el líquido del LBA y la biopsia de cualquier tejido infectado necrótico. El examen directo de material tratado con KOH y blanco de calcoflúor puede poner de manifiesto la presencia de hifas anchas no tabicadas. Los cortes anatomopatológicos teñidos con H-E o PAS son los más útiles (v. fig. 65.18). Se puede detectar la presencia de hifas retorcidas paucitabicadas anchas con ramificaciones irregulares.

Las muestras tisulares se deben triturar, pero no homogeneizar, de forma previa a su cultivo en medios micológicos convencionales carentes de ciclohexamida. Es frecuente la obtención de resultados negativos en los cultivos; se registran en casi un 40% de los casos a pesar de la demostración de la presencia de hifas en los tejidos. El diagnóstico de la mucormicosis no se puede elaborar ni tampoco descartar en función de los resultados de los cultivos por sí solos; depende de un conjunto de indicios recogidos por el médico y el microbiólogo. Por desgracia, en la actualidad no se dispone de ninguna prueba serológica ni molecular específica para los Mucormycetes (v. cap. 60).

Tratamiento

La anfotericina B continúa siendo el tratamiento de elección de la mucormicosis y a menudo se acompaña del desbridamiento quirúrgico y la reconstitución inmune. Casi todos los Mucormycetes presentan una importante sensibilidad a la anfotericina B, aunque generalmente son resistentes a los azoles o las equinocandinas (v. cap. 61). En el grupo de triazoles de espectro extendido, el posaconazol y el isavuconazol destacan por su actividad frente a la mayoría de los Mucormycetes. Ambos fármacos han sido eficaces en modelos murinos de mucormicosis y algunos trabajos de tratamiento de las infecciones en el ser humano. Por el contrario, el voriconazol carece de actividad frente a estos patógenos, y se ha descrito la recurrencia de la infección durante el tratamiento en pacientes sometidos a TMO que recibían profilaxis con este fármaco.

Micosis producidas por otros hongos miceliales hialinos

La descripción detallada de los hongos miceliales hialinos, también conocidos como hialohifomicetos, queda fuera del alcance de este capítulo (caso clínico 65.5; v. cuadro 65.1). Desde un punto de vista taxonómico, los diversos hongos que originan las hialohifomicosis (infecciones causadas por hongos no pigmentados) comparten ciertas características, ya que muchos de ellos presentan una menor sensibilidad a algunos antifúngicos y en los tejidos aparecen como hongos filamentosos ramificados tabicados hialinos (no pigmentados) que pueden no distinguirse del género *Aspergillus*. La identificación de estos microorganismos requiere la realización de cultivos, que pueden ser muy importantes en la selección del tratamiento más adecuado.

Micosis producidas por otros hongos miceliales hialinos

La descripción detallada de los hongos miceliales hialinos, también conocidos como hialohifomicetos, queda fuera del alcance de este capítulo (caso clínico 65.5; v. cuadro 65.1). Desde un punto de vista taxonómico, los diversos hongos que originan las hialohifomicosis (infecciones causadas por hongos no pigmentados) comparten ciertas características, ya que muchos de ellos presentan una menor sensibilidad a algunos antifúngicos y en los tejidos aparecen como hongos filamentosos ramificados tabicados hialinos (no pigmentados) que pueden no distinguirse del género *Aspergillus*. La identificación de estos microorganismos requiere la realización de cultivos, que pueden ser muy importantes en la selección del tratamiento más adecuado.

Caso clínico 65.5 Fusariosis

Badley y cols. describieron el caso de un hombre de 38 años tratado con quimioterapia por una leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente que presentó neutropenia y fiebre. Se comenzó el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, pero a las 96 horas el paciente seguía con fiebre. Tenía colocado un catéter en la yugular interna izquierda. En los hemocultivos y los urocultivos no se encontraron microorganismos. Para combatir una posible infección por hongos se añadió voriconazol al tratamiento. Tras 1 semana de tratamiento, el paciente seguía con fiebre y neutropenia, y se cambió el antifúngico por caspofungina. A los 4 días, el paciente presentó un exantema levemente doloroso. Inicialmente, este exantema afectó a las extremidades superiores y consistió en pápulas eritematosas a modo de placas con centros que se hacían necróticos. Los hemocultivos y las lesiones cutáneas se remitieron al laboratorio para su estudio. Los informes de laboratorio indicaron la presencia en el hemocultivo de una «levadura» por la presencia de células en gemación y seudohifas. La biopsia cutánea mostró un «hongo» compatible con *Aspergillus*. Sin embargo, las pruebas de galactomanano plasmático fueron negativas. En todos los cultivos se identificó *Fusarium solani*. Se interrumpió la caspofungina y se empezó a administrar un compuesto lipídico de anfotericina B y voriconazol. A pesar del tratamiento antifúngico, el número de lesiones aumentó en las 2 semanas siguientes y se extendieron por las extremidades, el tronco y la cara. La neutropenia y la fiebre persistieron, y el paciente falleció unas 3 semanas después del diagnóstico inicial.

Aunque las infecciones causadas por la mayoría de estos hongos son relativamente infrecuentes, su incidencia parece ser cada vez mayor. Se cree que la mayoría de las infecciones diseminadas se adquieren como consecuencia de la inhalación de esporas o bien por la progresión de lesiones cutáneas localizadas. En este capítulo, la descripción de ciertos géneros se limita a algunos hongos filamentosos hialinos con importancia clínica, como los pertenecientes a los géneros *Fusarium, Sarocladium, Paecilomyces, Purpureocillium, Trichoderma* y *Scopulariopsis*. Estos microorganismos tienden a producir infecciones en pacientes neutropénicos, suelen aparecer diseminados en la naturaleza y son casi siempre mortales en ausencia de reconstitución inmune. Algunos de estos microorganismos son capaces de llevar a cabo una conidiación adventicia (es decir, producción de esporas en los tejidos) con diseminación hematógena concomitante, hemocultivos positivos y numerosas lesiones cutáneas.

Las especies incluidas en el género *Fusarium* constituyen una causa cada vez más frecuente de infección diseminada en los pacientes inmunodeprimidos. *Fusarium* es también una importante causa de queratitis por hongos, sobre todo en personas que llevan lentes de contacto. Las especies de *Fusarium* producen numerosos metabolitos secundarios tóxicos (micotoxinas) que se han implicado en la enfermedad en seres humanos, y en especial asociadas al consumo de cereales contaminados. Aparte de las micotoxinas ingeridas por vía oral, los efectos sistémicos de la exposición a micotoxinas inhaladas también se han atribuido a *Fusarium*, aunque estos efectos están peor caracterizados.

Varios estudios filogenéticos moleculares han demostrado que las especies de *Fusarium*, antiguamente consideradas como especies individuales por los rasgos morfológicos, ahora se sabe que representan CE. Los CE más frecuentes (especies clínicamente relevantes mostradas entre paréntesis) aislados de muestras clínicas son el CE *Fusarium fujikuroi* (*F. verticillioides, F. thapsinum* y *F. proliferatum*), el CE *F. solani* (*F. falciforme, F. petroliphilum, F. keratoplasticum, F. solani*) y el CE *F. oxysporum* (*F. oxysporum*). Para el objetivo de este capítulo, nos centraremos en estos tres CE sin ahondar demasiado. La característica distintiva de la fusariosis diseminada es la aparición de varios nódulos cutáneos purpúricos con un área de necrosis central (v. caso clínico 65.5). Por lo general, la biopsia de estos nódulos revela la presencia de hifas hialinas tabicadas con ramificaciones que invaden los vasos sanguíneos dérmicos (fig. 65.19). Los cultivos del material de biopsia y los hemocultivos resultan de utilidad en la elaboración del diagnóstico de la infección por *Fusarium*. Aunque los hemocultivos casi siempre son negativos en las infecciones invasivas por especies del género *Aspergillus*, alrededor de un 75% de los pacientes infectados por *Fusarium* obtiene resultados positivos en esta prueba. En los cultivos, las colonias de *Fusarium* crecen con rapidez y muestran una morfología aplanada algodonosa a lanosa que tiende a extenderse. Su coloración puede ser verde-azulada, beis, salmón, azul lavanda, roja, violeta y púrpura. Microscópicamente, los hongos incluidos en el género *Fusarium* se distinguen por la producción de macroconidios y microconidios. Los microconidios se componen de una o dos células, tienen forma ovoide a cilíndrica y generalmente forman parte de bolas mucosas o cadenas cortas. Los macroconidios son fusiformes o falciformes y constan de un gran número de células (fig. 65.20). Las especies de este género suelen ser resistentes a la anfotericina B *in vitro*, y es frecuente la recurrencia de las infecciones durante el tratamiento en los pacientes que han sido tratados con este fármaco. El voriconazol y el posaconazol han obtenido resultados satisfactorios en algunos pacientes que tenían fusariosis resistente a la anfotericina B. El tratamiento recomendado frente a la fusariosis consiste en una pauta primaria basada en una formulación lipídica de anfotericina B, voriconazol o posaconazol, junto con grandes esfuerzos de reconstitución inmune.



FIG. 65.19 Género *Fusarium* en cultivo que muestra la ramificación en ángulo agudo, hifas tabicadas que son indistinguibles de las del género *Aspergillus*. (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections.* American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)



FIG. 65.20 *Fusarium oxysporum.* Preparación con azul algodón de lactofenol.

Las infecciones invasivas por especies incluidas en el género *Sarocladium (Acremonium)* afectan exclusivamente a pacientes con neutropenia, sometidos a un trasplante o con alguna otra inmunodeficiencia; sus manifestaciones son semejantes a las observadas en la infección por *Fusarium,* con diseminación hematógena de lesiones cutáneas y hemocultivos positivos. Las especies del género *Sarocladium* se aíslan con frecuencia en muestras procedentes de suelo, materia vegetal en descomposición y alimentos en mal estado. Las colonias de este género son de color blanco grisáceo a rosado y su superficie es aterciopelada o algodonosa. Los conidios pueden estar formados por una única célula, cadenas de células o una masa conidial que surge de unas cortas fialidas de diámetro decreciente y carentes de ramificaciones. Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo para las infecciones por hongos pertenecientes a este género. Se ha observado resistencia a la anfotericina B, al itraconazol y a las equinocandinas. Una reciente publicación de un caso de infección pulmonar por *S.* (antes *Acremonium*) *strictum* tratado satisfactoriamente con posaconazol parece indicar que los nuevos triazoles podrían resultar de utilidad en el tratamiento de las infecciones por este género.

Aunque de forma infrecuente, las especies del género *Paecilomyces* pueden originar una enfermedad invasiva en receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas y de órgano sólido, pacientes con sida y otros inmunodeprimidos. A menudo la vía de entrada son grietas cutáneas o catéteres intravasculares; es frecuente la diseminación de la infección, que podría verse favorecida por la conidiación adventicia. Las dos especies más frecuentes son *P. lilacinus* y *P. variotii*. En una reorganización taxonómica reciente, *P. lilacinus* se ha asignado al género *Purpureocillium (Purpureocillium lilacinum)*. A nivel microscópico, los conidios formados por las especies de *Paecilomyces/Purpureocillium* se agrupan en cadenas, son unicelulares y su forma es entre ovoide y fusiforme. Las fialidas poseen una base ancha y un cuello largo de diámetro decreciente. La sensibilidad a anfotericina B es variable y se ha observado resistencia en *P. (Paelomyces) lilacinum*. La administración de voriconazol ha obtenido resultados satisfactorios en la infección cutánea grave y la enfermedad diseminada.

Las especies pertenecientes al género *Trichoderma* constituyen un buen ejemplo de un hongo catalogado previamente como no patógeno que se ha convertido en un destacado patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos y pacientes sometidos a diálisis peritoneal. La enfermedad mortal diseminada por *Trichoderma longibrachiatum* afecta a pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes sometidos a un TMO o receptores de un trasplante de órgano sólido. La mayoría de las especies incluidas en este género presentan una baja sensibilidad a la anfotericina B, al itraconazol, al fluconazol y a la flucitosina. El voriconazol parece ser activo frente al pequeño número de cepas estudiado hasta ahora.

El género *Scopulariopsis* se compone de hongos saprofitos ubicuos que rara vez producen enfermedad en el ser humano. *Scopulariopsis brevicaulis* es la especie aislada con mayor frecuencia. Generalmente, la infección se limita a las uñas, aunque se han referido infecciones profundas graves en pacientes leucémicos neutropénicos y en los sometidos a TMO. Se han descrito infecciones locales y diseminadas con afectación del tabique nasal, la piel y los tejidos blandos, la sangre, los pulmones y el cerebro. El diagnóstico se basa en los resultados de los cultivos y el estudio anatomopatológico. Las especies incluidas en este género crecen a una velocidad entre moderada y rápida en los medios micológicos convencionales. Inicialmente, las colonias son lisas y se vuelven granulares a pulverulentas con el paso del tiempo. Los conidióforos pueden ser sencillos o ramificados; las células conidiógenas son anelidas que se disponen de forma individual o agrupada o pueden organizarse en unas estructuras con forma de escoba, o escópula, de manera semejante a lo observado en el género *Penicillium*. Los aneloconidios son lisos en la fase inicial, se transforman en estructuras rugosas en la madurez, tienen forma de bombilla y forman cadenas basípetas. Las especies del género *Scopulariopsis* suelen ser resistentes al itraconazol y presentan una sensibilidad moderada a la anfotericina B. Las infecciones invasivas pueden requerir un tratamiento quirúrgico y farmacológico y, con frecuencia, son mortales.

Feohifomicosis

La **feohifomicosis** se define como una infección tisular producida por hongos miceliales dematiáceos (pigmentados) y/o levaduras. Las infecciones por hongos dematiáceos constituyen un grupo significativo de micosis oportunistas de prevalencia cada vez mayor y pueden adoptar la forma de enfermedad diseminada o bien localizarse en el pulmón, los senos paranasales o el SNC. La inoculación primaria origina una infección subcutánea localizada frecuente en los países en vías de desarrollo (se ha descrito en el cap. 64).

Los hongos dematiáceos capaces de infectar al ser humano pertenecen a un gran número de géneros distintos; sin embargo, las causas más frecuentes de infección en el ser humano son los géneros *Alternaria, Bipolaris, Cladosporium, Curvularia, Scedosporium, Lomentospora* y *Exserohilum*. Además, algunos hongos dematiáceos parecen ser neurótropos: *Curvularia* (antiguamente *Bipolaris*) *spicifera*, *Cladophialophora bantiana, Verruconis gallopava, Exophiala dermatitidis* y *Rhinocladiella mackenziei*. Los abscesos cerebrales representan la manifestación más común en el SNC. Las infecciones producidas por los géneros *Bipolaris (Curvularia)* y *Exserohilum* pueden remedar inicialmente una sinusitis con posterior extensión al SNC. *E. rostratum* estuvo implicado en un gran brote iatrogénico en Estados Unidos secundario a preparados de metilprednisolona contaminados que dieron lugar a numerosos casos mortales de meningitis y de vasculitis del SNC en individuos inmunocompetentes. Merece la pena destacar que tanto la PCR como la prueba de β-D-glucano son de bastante utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

En los tejidos se observa la presencia de hifas acompañadas o no de células en fase de levadura. La melanización de las células vegetales o conidios, la cual provoca que la coloración de la colonia oscile de color verde oliva o gris a negro, se debe al depósito de dihidroxinaftaleno de melanina en las paredes celulares. La cantidad de melanina expresada en el tejido del huésped puede ser muy pequeña y difícil de observar con las tinciones histológicas tradicionales. Con frecuencia, el pigmento melanoide marrón claro a oscuro de la pared celular se visualiza por medio de las tinciones de H-E o Papanicolaou (fig. 65.21). La técnica de Fontana-Masson (una tinción específica para la melanina) puede facilitar la visualización de los elementos dematiáceos. Por dicho motivo, suele recomendarse de rutina la tinción de Fontana-Masson para distinguir los hongos con hifas melanizadas de aquellas que causan «hialohifomicosis», como, por ejemplo, *Fusarium*. Esto no se aplica a *Scedosporium* o a *L. prolificans*, ya que no producen hifas melanizadas, pero son capaces de generar conidios melanizados *in vitro*, *in vivo* o en ambos (fig. 65.22)

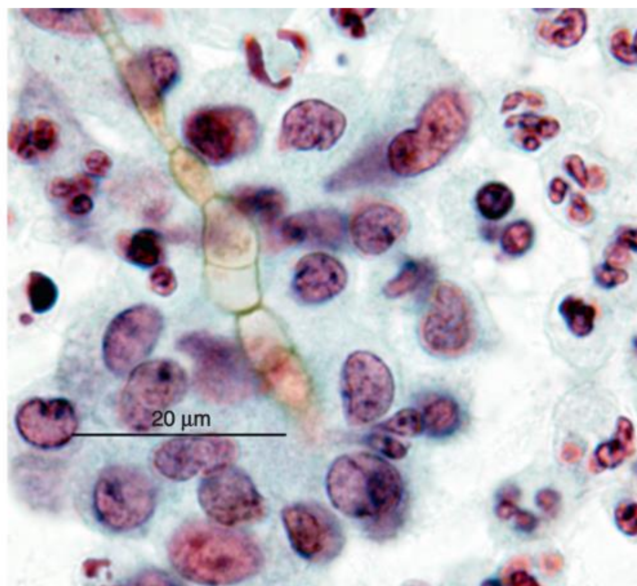


FIG. 65.21 *Scedosporium apiospermum*. Preparación en azul algodón de lactofenol en la que se observan conidios melanizados e hifas tabicadas.

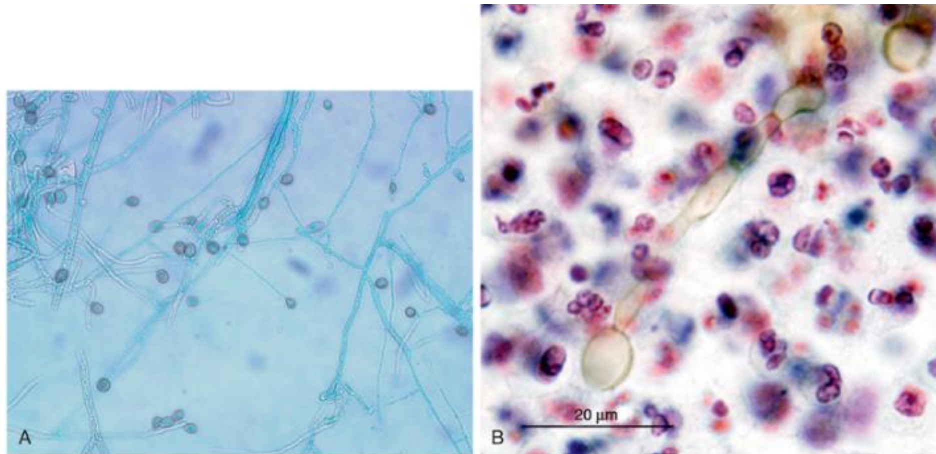


FIG. 65.22 (A y B) Aspirado con aguja fina de una masa fluctuante que muestra las hifas pigmentadas de *Phialophora verrucosa* (Papanicolaou). (De Anaissie, E.J., McGinnis, M.R., Pfaller, M.A. (eds.), 2009. *Clinical Mycology,* second ed. Churchill Livingstone, New York.)

Los hongos dematiáceos presentan unas notables diferencias con relación al abanico clínico de infección y la respuesta al tratamiento. Los distintos géneros no se distinguen con facilidad en el estudio anatomopatológico. Por tanto, el diagnóstico microbiológico preciso basado en el cultivo de tejido infectado es imprescindible para el tratamiento clínico óptimo de las infecciones producidas por estos hongos.

Las especies pertenecientes al género *Alternaria* son una causa destacada de sinusitis paranasal tanto en pacientes sanos como en inmunodeprimidos. Otras localizaciones de la infección son la piel y los tejidos blandos, la córnea, las vías respiratorias inferiores y el peritoneo. *A. alternata* es el patógeno de este género mejor conocido en el ser humano. En cultivo, las colonias de *Alternaria* se desarrollan con rapidez, son algodonosas y presentan un color gris a negro. Por lo general, los conidióforos son solitarios y sencillos o ramificados. Los conidios configuran cadenas ramificadas, son dematiáceos, muriformes, lisos o rugosos, y su diámetro disminuye hacia el extremo distal con un pico corto en su vértice (fig. 65.23).



FIG. 65.23 Género *Alternaria*. Preparación en azul algodón de lactofenol que muestra las cadenas pigmentadas oscuras de conidios muriformes.

Las especies incluidas en el género *Cladosporium* suelen originar infecciones cutáneas superficiales, aunque también pueden causar infecciones profundas. Estos hongos proliferan con rapidez y forman colonias aterciopeladas de color gris verdoso a negro. Los conidióforos surgen de las hifas y son dematiáceos, largos y ramificados. Los conidios pueden ser lisos o rugosos, constar de una o más células y formar cadenas ramificadas en el extremo del conidióforo.

Los hongos del género *Curvularia* son ubicuos en el suelo y se han implicado en infecciones diseminadas y locales. La infección se puede localizar en el endocardio, el punto de introducción de un catéter, el tabique nasal y los senos paranasales, las vías respiratorias inferiores, la piel y los tejidos subcutáneos, los huesos y la córnea. En los tejidos, las hifas pueden carecer de pigmentación. Algunas especies frecuentes que producen infección en el ser humano son *C. geniculata, C. lunata, C. pallescens* y *C. senegalensis*. En condiciones *in vitro,* las colonias crecen con rapidez, son lanosas y presentan una coloración gris a negra grisácea. Microscópicamente, los conidios son dematiáceos, solitarios o agrupados, tabicados, sencillos o ramificados, simpodiales y geniculados.

Las manifestaciones de las infecciones causadas por los géneros *Curvularia/Bipolaris* y *Exserohilum* son semejantes a las de las infecciones por *Aspergillus,* si bien la enfermedad progresa con mayor lentitud. Entre las manifestaciones clínicas cabe citar la diseminación con invasión vascular y necrosis tisular, la afectación del SNC y los senos paranasales, y la asociación a un proceso broncopulmonar alérgico. Estos microorganismos producen sinusitis en pacientes «normales» (atópicos o asmáticos) y una forma más invasiva en pacientes inmunodeprimidos. En los cultivos, tanto *Bipolaris* como *Exserohilum* forman colonias lanosas de color gris a negro y rápido desarrollo. Microscópicamente, los conidióforos son simpodiales y geniculados. Los conidios son dematiáceos, oblongos a cilíndricos y se componen de varias células (fig. 65.24). Las especies preponderantes de *Bipolaris* en las infecciones humanas son *B. australiensis, B. hawaiiensis* y *B. spicifera*. Recientemente, estas especies se han trasladado al género *Curvularia*.



FIG. 65.24 Género *Bipolaris (Curvularia)*. La preparación en azul algodón de lactofenol muestra conidios pigmentados *(flecha negra)* situados en conidióforos geniculados *(flecha roja)*.

Especies del género *Scedosporium* (*S. apiospermum*, *S. aurantiacum*, *S. boydii* y *S. dehoogii*) y *Lomentospora* (antiguamente *Scedosporium*) *prolificans* representan dos patógenos oportunistas importantes resistentes a antifúngicos. *S. apiospermum* puede aislarse fácilmente del suelo y es una causa ocasional de micetoma en todo el mundo; sin embargo, también es una causa de infección diseminada y localizada seria en pacientes inmunodeprimidos. Además de la enfermedad diseminada generalizada, *S. apiospermum* causa úlceras corneales, endoftalmitis, sinusitis, neumonía, endocarditis, meningitis, artritis y osteomielitis. *S. apiospermum* es indistinguible de las especies de *Aspergillus* y de *Fusarium* en el examen anatomopatológico. Esta distinción tiene relevancia clínica, ya que *S. apiospermum* es resistente a la anfotericina B y sensible al voriconazol, al isavuconazol y al posaconazol. En cultivo, las colonias son lanudas o algodonosas e inicialmente son blanquecinas, pasando después a un color marrón ahumado a verde. Al microscopio, los conidios son unicelulares, elongados y de color marrón pálido, y se transportan de forma aislada o en bolsas en conidióforos cortos o largos (fig. 65.22).

Lomentospora prolificans es un patógeno potencialmente virulento y muy agresivo que causa micosis invasiva. Aunque las infecciones por *L. prolificans* son bastante menos frecuentes que las provocadas por *Fusarium* o *S. apiospermum,* se asocian a traumatismos de partes blandas y se caracterizan por una invasión local generalizada, necrosis tisular y osteomielitis. *L. prolificans* se parece a *S. apiospermum* en la morfología macroscópica y microscópica. La formación por parte de *L. prolificans* de aneloconidios en masas húmedas en los vértices de las anelidas con bases tumefactas es la característica de mayor utilidad para distinguir este microorganismo de *S. apiospermum*. *L. prolificans* parece resistente a la práctica totalidad de los antifúngicos activos sistémicamente, incluidos los triazoles de espectro extendido y las equinocandinas. La resección quirúrgica sigue siendo el único tratamiento definitivo para la infección por *L. prolificans*.

Se desconoce cuál es el tratamiento más apropiado para la feohifomicosis asentada en profundidad, aunque suele implicar la administración precoz de anfotericina B y la escisión quirúrgica agresiva. A pesar de estas medidas, la feohifomicosis no responde adecuadamente al tratamiento y son frecuentes las recidivas. El posaconazol ha obtenido resultados satisfactorios como tratamiento de la infección diseminada por *E. spinifera*. En los pacientes con abscesos cerebrales, la escisión completa de la lesión se ha relacionado con una prolongación de la supervivencia. El tratamiento a largo plazo con triazoles (posaconazol o voriconazol) combinado con la escisión quirúrgica repetida puede evitar las recidivas. El tratamiento de los casos iatrogénicos de infección por *E. rostratum* consiste en formulaciones lipídicas de anfotericina B y voriconazol.

Neumocistosis

Pneumocystis jirovecii (antes *P. carinii*) es un microorganismo que produce infecciones limitadas casi exclusivamente en pacientes debilitados e inmunodeprimidos, en especial a los infectados por el VIH. Constituye la infección oportunista más frecuente en los pacientes con sida; no obstante, su incidencia se ha reducido considerablemente a lo largo de los últimos años gracias a la utilización de tratamientos antirretrovirales de gran actividad. Antes se clasificaba como un protozoo parásito, pero los datos moleculares y genéticos recientes han obligado a incluirlo en el reino Fungi (v. cap. 57).

El ciclo vital de *P. jirovecii* incluye formas sexuadas y asexuadas. Durante la evolución de la infección en el ser humano, *P. jirovecii* puede existir en una forma trófica de vida libre (1,5 a 5 µm de diámetro), como un esporocisto uninucleado (4 a 5 µm) o un quiste (5 µm) que contiene hasta ocho cuerpos ovoides a fusiformes (fig. 65.25). La pared del quiste parece una estructura colapsada vacía tras su rotura (fig. 65.26).

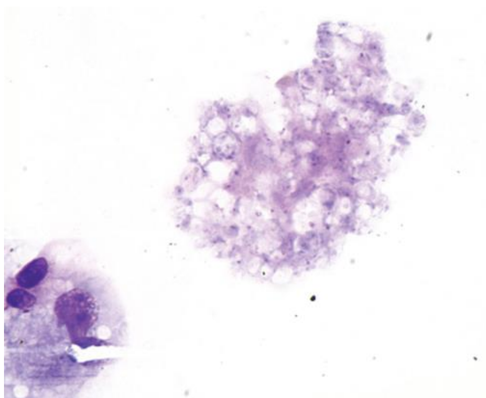


FIG. 65.25 *Pneumocystis jirovecii* en el líquido del lavado broncoalveolar. La tinción de Giemsa muestra las formas intraquísticas (×1.000).

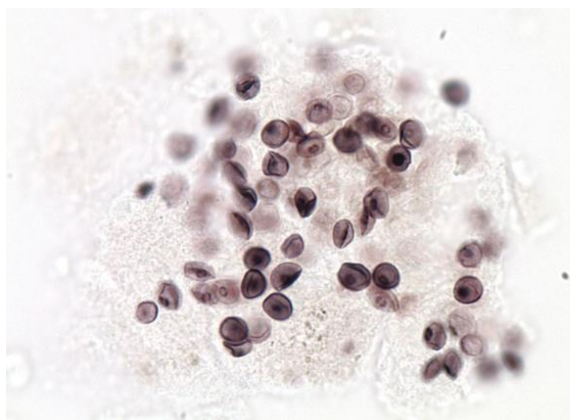


FIG. 65.26 *Pneumocystis jirovecii* en el líquido del lavado broncoalveolar. La tinción de metenamina argéntica de Gomori muestra los característicos quistes intactos y aplastados (×1.000).

Se desconoce cuál es el reservorio natural de *P. jirovecii*. Aunque se ha demostrado la transmisión en partículas transportadas por el aire en un modelo experimental en roedores, el sustrato genético de las cepas estudiadas difiere del propio ser humano, lo que hace improbable la actuación de los roedores como reservorio zoonótico de la enfermedad del ser humano.

Las vías respiratorias representan la principal vía de entrada de *P. jirovecii* en el ser humano. La neumonía es la manifestación más frecuente de la neumocistosis, aunque en los pacientes con sida se pueden observar manifestaciones extrapulmonares. Se ha descrito la afectación de los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, el hígado, el intestino delgado, el tubo digestivo, los ojos, los oídos, la piel, el hueso y la glándula tiroides. Los indicios más recientes señalan que puede producirse la reactivación de una infección anterior latente junto con una infección primaria. Los pacientes inmunodeprimidos, debilitados y desnutridos, y especialmente los pacientes con sida con bajos recuentos de linfocitos CD4 (<200/µl), presentan un elevado riesgo de contraer la infección.

La característica distintiva de la infección por *P. jirovecii* es una neumonía intersticial con un infiltrado mononuclear formado fundamentalmente por células plasmáticas. El comienzo de la enfermedad es insidioso y aparecen signos y síntomas como disnea, cianosis, taquipnea, tos no productiva y fiebre. La presentación radiológica suele corresponder a infiltrados intersticiales difusos con aspecto en vidrio esmerilado que se extiende desde la región hiliar, aunque puede ser normal o presentar nódulos o cavitación. La tasa de mortalidad es alta en ausencia de tratamiento y la muerte se debe a la insuficiencia respiratoria.

En el estudio histológico se observa un exudado espumoso en los espacios alveolares con un infiltrado intersticial intenso compuesto principalmente por células plasmáticas. Otros patrones que pueden observarse son un daño alveolar difuso, inflamación granulomatosa no caseificante y necrosis por coagulación de tipo infarto.

El diagnóstico de infección por *P. jirovecii* se basa casi exclusivamente en el estudio microscópico de material clínico, como el líquido del LBA, el cepillado bronquial, el esputo inducido y las muestras de biopsia transbronquial o de pulmón abierto. El análisis del LBA posee una sensibilidad del 90-100% y excluye la necesidad de practicar biopsia transbronquial o de pulmón abierto. El estudio microscópico del esputo inducido puede resultar útil en los pacientes con sida y en los portadores de una notable carga microbiana; no obstante, su tasa de falsos negativos es del 20-25%. Se han empleado diversas tinciones histológicas y citológicas en la detección de *P. jirovecii,* como GMS, Giemsa, PAS, azul de toluidina, blanco de calcoflúor e inmunofluorescencia. La tinción de Giemsa pone de manifiesto la presencia de las formas tróficas, pero no tiñe la pared del quiste (v. fig. 65.25), mientras que la tinción de GMS es específica para esta última (v. fig. 65.26). Las técnicas de inmunofluorescencia tiñen ambas estructuras. La prueba de β-D-glucano ha demostrado ser de bastante utilidad para el diagnóstico rápido de neumonía por *Pneumocystis* con un grado alto de sensibilidad y especificidad. Además, la PCR es bastante prometedora y está comercializada en Europa.

El eje central de la profilaxis y el tratamiento es la trimetoprima- sulfametoxazol. En pacientes con sida se han utilizado fármacos alternativos, como la pentamidina, la trimetoprima-dapsona, la clindamicina-primaquina, la atovacuona y el trimetrexato.

Bibliografía

Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 2009.

Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. 2017;3:57: http://dx.doi.org/10.3390/jof3040057.

Chandler FW, Watts JC. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. Chicago: American Society for Clinical Pathology Press; 1987.

Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ. Candida. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 2009.

Gudlagson O, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1172–1177.

Lockhart SR, et al. The epidemiology of fungal infections. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 2009.

Pannuti CS, et al. Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study. *J Clin Oncol*. 1991;9(1).

Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133–163.

Pfaller M, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:323–331.

Pfaller MA, et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2571–2581.

Vallabhaneni S, et al. Trends in hospitalizations relative to invasive aspergillosis and mucormycosis in the United States, 2000-2013. *Open Forum Infect Dis*. 2017: http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofw268.

Viviani MA. Tortorano AM: Cryptococcus. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone; 2009.

Wiener LM, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare Safety Network at the centers for disease control and prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288–1301.

Wey SB, et al. Hospital-acquired candidemia: attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*. 1988;148:2642–2645.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 54 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) desarrolla una infección respiratoria nueva con esputo sanguinolento. La radiografía de tórax muestra una masa similar a una bola dentro de una cavidad preexistente en el lóbulo superior derecho.

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

   a. Neumonía por *Candida*.
   b. Aspergiloma.
   c. Criptococoma.
   d. Neumonía por *Pneumocystis*.

2. ¿Cómo confirmaría usted el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría a este paciente?

66: Micosis e infecciones seudomicóticas de etiología atípica o desconocida

Jim es un exfumador de 50 años que acudió a su médico de cabecera para someterse a una revisión anual. Durante la revisión se le realizó una radiografía de tórax que puso de manifiesto la presencia de un nódulo en el lóbulo superior izquierdo. Debido a su edad y a los antecedentes de tabaquismo, a Jim se le realizó una toracotomía y se le extirpó el nódulo. El estudio anatomopatológico reveló la presencia de fibrosis y varias estructuras esféricas de gran tamaño, sin apreciar ningún indicio de cáncer.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de un nódulo pulmonar solitario?
2. Describa cómo pueden diferenciarse la esférulas de *Rhinosporidium seeberi* de las de *Coccidioides immitis* y del género *Adiaspiromyces.*
3. Describa el proceso patogénico de la adiaspiromicosis.
4. ¿Cuál de los microorganismos enumerados a continuación se puede identificar mediante los paneles de identificación de levaduras comercializados actualmente?

    a. *Lacazia loboi.*
    b. *Pythium insidiosum.*
    c. *Rhinosporidium seeberi.*
    d. *Prototheca wickerhamii.*

Resúmenes

Microorganismos clínicamente relevantes

Clorelosis

Palabras clave

Cloroplastos, lesiones verdes, exposición al agua, alga.

Biología, virulencia y enfermedad

- Infección de seres humanos y animales causada por algas verdes unicelulares del género *Chlorella*.
- *Chlorella:* unicelular, ovoide, esférica o poligonal, que se reproduce por endosporulación.
- Las lesiones recientes en hígado, ganglios linfáticos y tejido cutáneo son verdes en el examen macroscópico; los frotis revelan microorganismos que contienen gránulos refringentes verdosos (cloroplastos).
- Hasta ahora solo se ha informado de una infección en el ser humano; la mayoría se dan en ovejas y ganado vacuno.

Epidemiología

- Una única infección en el ser humano en Nebraska (Estados Unidos), secundaria a la exposición de una herida quirúrgica a agua de río.
- Las infecciones en animales domésticos y salvajes van desde la afectación de ganglios linfáticos y de órganos profundos hasta lesiones cutáneas y subcutáneas, relacionados supuestamente con la exposición al agua que contiene al microorganismo.

Diagnóstico

- Las infecciones del género *Chlorella* se diagnostican mediante cultivo y examen anatomopatológico del tejido infectado.
- Las colonias tienen un color verdoso brillante en el cultivo.
- Las preparaciones en fresco de exudados de la herida o las preparaciones de impronta de tejido infectado revelan células ovoides que se reproducen por endosporulación con gránulos citoplasmáticos verdosos característicos.
- En el tejido, las células se tiñen con GMS y PAS, pero no con H-E.

Tratamiento, prevención y control

- Desbridamientos repetidos, irrigación con solución de Dakin, taponamiento con gasas y drenaje y granulación.
- Puede ser útil el tratamiento con anfotericina B combinado con tetraciclina.

Lacaciosis

Palabras clave

Traumatismo cutáneo, suelo, vegetación, agua, delfines, nódulos cutáneos, tropical.

Biología, virulencia y enfermedad

- Infección cutánea micótica crónica causada por *Lacazia loboi*.
- *L. loboi:* hongo ascomiceto que se reproduce mediante gemación secuencial formando cadenas de células esféricas u ovoides conectadas por puentes seudotubulares.
- Nódulos cutáneos de desarrollo lento, de tamaños y formas variables.
- Las lesiones más frecuentes son nódulos seudoqueloideos; aparecen en la cara, las orejas, los brazos, las piernas y los pies.
- Las lesiones aumentan de tamaño y de número a lo largo de 40-50 años.
- La mayoría de los pacientes son asintomáticos; la enfermedad no presenta manifestaciones sistémicas.

Epidemiología

- La enfermedad humana es endémica en regiones tropicales de Centroamérica y Sudamérica.
- *L. loboi* se considera un saprofito en el suelo y la vegetación.
- Modo de infección: traumatismo cutáneo; aparece en individuos implicados en agricultura y deforestación.
- La lacaciosis aparece tanto en delfines de agua dulce como salada, lo que sugiere un reservorio acuático.

Diagnóstico

- Se basa en la observación de células levaduriformes en el exudado de la lesión o en cortes tisulares.
- La biopsia revela un infiltrado granulomatoso disperso y numerosas formas fúngicas en la dermis y el tejido subcutáneo.

Tratamiento, prevención y control

- Resección quirúrgica de lesiones localizadas.
- No responde al tratamiento antifúngico.

Rinosporidiosis

Palabras clave

Lesiones polipoideas, orofaringe, esporangio, trofocito, endoconidios, granulomatoso.

Biología, virulencia y enfermedad

- Enfermedad granulomatosa de seres humanos y animales causada por *Rhinosporidium seeberi*.
- Se caracteriza por el desarrollo de pólipos nasofaríngeos y conjuntivales oculares.
- En el tejido se aprecian dos formas de desarrollo: una forma esférica grande (esporangio) y una forma trófica de menor tamaño.

Epidemiología

- Cerca del 90% de todos los casos conocidos de rinosporidiosis se producen en India y Sri Lanka.
- Se desconoce su hábitat natural.
- Se da principalmente en hombres de 20-40 años.
- Parece asociarse a ambientes rurales y acuáticos.
- No hay indicios de que la rinosporidiosis sea contagiosa.

Diagnóstico

- Examen anatomopatológico de los tejidos afectados; el aspecto característico de los trofozoítos y los esporangios en la tinción rutinaria con H-E es diagnóstico.
- *R. seeberi* no crece en cultivo.

Tratamiento, prevención y control

- La única modalidad terapéutica eficaz es la resección quirúrgica de las lesiones.
- Las recurrencias son frecuentes.

GMS, metenamina argéntica de Gomori; *H-E*, hematoxilina-eosina; *PAS*, ácido peryódico de Schiff.

Hasta ahora hemos descrito los procesos micóticos producidos por hongos relativamente bien caracterizados que pueden actuar como colonizadores, patógenos oportunistas o patógenos verdaderos. Aunque la clasificación taxonómica de muchos de estos microorganismos se ha reorganizado ligeramente con el paso del tiempo, todos ellos comparten las características del reino Fungi (v. cap. 57). Una notable excepción a la afirmación anterior es *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*), un microorganismo considerado anteriormente un protozoo y clasificado en la actualidad como un hongo de la clase Pneumocystidomycetes, de acuerdo con sus características moleculares (v. caps. 57 y 65). La imposibilidad de cultivar *P. jirovecii* en medios artificiales ha complicado su caracterización y asignación a una categoría taxonómica correcta. Este capítulo describe varias infecciones consideradas tradicionalmente como procesos «seudomicóticos» por su presentación clínica e histopatológica, aunque, de forma semejante a *P. jirovecii,* su clasificación ha entrañado ciertas dificultades debido a su incapacidad de proliferar en medios artificiales. Los indicios moleculares más recientes han indicado que un microorganismo considerado previamente un hongo *(Rhinosporidium seeberi)* constituye, en realidad, un parásito protista. También se incluyen dos infecciones por algas y una infección atípica debida a los oomicetos *Pythium insidiosum* y el género *Lagenidium*. Estas infecciones atípicas e infrecuentes se diagnostican mediante la detección de las estructuras características en el examen histopatológico. La tabla 66.1 recoge las infecciones, los patógenos etiológicos y la morfología tisular típica.

Tabla 66.1

Características morfológicas de las micosis e infecciones seudomicóticas de etiología atípica o desconocida

Enfermedad	Agente(s) etiológico(s)	Morfología típica en tejido	Reacción habitual del huésped
Adiaspiromicosis	*Adiaspiromyces (Emmonsia) crescens* *Blastomyces parvus* (antiguamente, *Emmonsia parva*)	Grandes adiaconidios, diámetro de 200-400 µm con paredes gruesas (20-70 µm); véase la figura 66.1	Granulomas fibrosos y no caseificados
Clorelosis	Género *Chlorella* (algas verdes clorofílicas)	Microorganismos unicelulares endosporuladores redondos, con diámetro de 4-15 µm, que contienen numerosos gránulos citoplasmáticos (cloroplastos); lesiones de coloración verdosa; véase la figura 66.2	Piogranulomatosa
Lacaciosis (lobomicosis)	*Lacazia loboi (Loboa loboi)*	Levaduras de gemación esféricas, con diámetro de 5-12 µm, que forman cadenas de células conectadas por estructuras tubuliformes; puede existir una gemación secundaria; véase la figura 66.3	Granulomatosa
Prototecosis	*Prototheca wickerhamii, P. zopfii* (algas verdes aclorofílicas)	Esférulas esféricas, ovaladas o poliédricas, con diámetro de 2-25 µm, que contienen entre 2 y 20 endosporas al finalizar su maduración; véase la figura 66.5	Variable; desde ausencia de reacción hasta reacción granulomatosa
Pitiosis insidiosa Lagenidiosis	*Pythium insidiosum,* género *Lagenidium* (no es un hongo verdadero; pertenece al reino protista Stramenopila)	Hifas y cortos fragmentos de hifas que son hialinas, de pared delgada, con reducido número de tabiques, con ramificaciones irregulares, una anchura de 5-7 µm *(Pythium)* y 9-18 µm *(Lagenidium)* y contornos no paralelos; angioinvasivas; véase la figura 66.6	Granulomatosa, necrosante, supurativa, arteritis
Rinosporidiosis	*Rhinosporidium seeberi* (parásito protista acuático del clado Mesomycetozoea)	Esporangios de gran tamaño (diámetro de 100-350 µm) y paredes delgadas (3-5 µm) que envuelven a numerosas endosporas (diámetro de 6-8 µm) con una distribución zonal; véase la figura 66.7	Inflamatoria crónica inespecífica o granulomatosa

Datos de Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections.* American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL; Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 2. Appleton & Lange, Stamford, CT.

Adiaspiromicosis

En el ser humano, la adiaspiromicosis es una infección pulmonar infrecuente de resolución espontánea producida por la inhalación de conidios asexuados de los saprofitos edáficos *Adiaspiromyces* (antiguamente *Emmonsia*) *crescens* y *Blastomyces parvus* (antiguamente *E. parva*). Se denomina también **haplomicosis** y **adiaspirosis.**

Morfología

Los hongos *A. crescens* y *B. parvus* crecen en forma de moho en el cultivo a temperatura ambiente y en la naturaleza. Las hifas están tabicadas y ramificadas. Los aleurioconidios de pequeño tamaño (2 a 4 µm) se hallan en conidióforos que se originan en ángulos rectos de las hifas vegetativas. Cuando se incuban a 40 °C o se introducen en los pulmones, los conidios se transforman en **adiaconidios,** que aumentan de tamaño cientos de veces sin mostrar indicios de replicación (como gemación o formación de endosporas).

Cuando ha finalizado el proceso de maduración, los adiaconidios son esférulas de pared gruesa y un diámetro comprendido entre 200 y 400 µm (o más) (fig. 66.1; v. tabla 66.1). Las paredes de la esférula son refringentes, su espesor es de 20 a 70 µm y se componen de dos capas en la tinción con hematoxilina-eosina (H-E): una delgada capa externa eosinófila que contiene fenestraciones periódicas, y una capa ancha interna hialina formada principalmente por quitina (v. fig. 66.1). Las paredes de los conidios se tiñen con metenamina argéntica de Gomori (GMS), ácido peryódico de Schiff (PAS) y tinción de Gridley, pero no con mucicarmín (tabla 66.2). En el tejido pulmonar humano, los adiaconidios suelen aparecer vacíos, aunque muchos contienen pequeños glóbulos eosinófilos dispuestos a lo largo de la superficie interna de sus paredes (v. fig. 66.1).

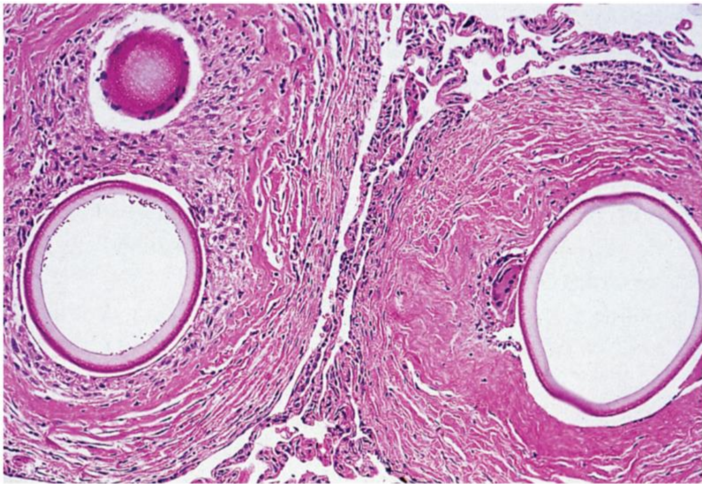


FIG. 66.1 Adiaspiromicosis pulmonar. La tinción de hematoxilina-eosina (H-E) define dos capas en la pared del adiaconidio. Cada una de ellas ha provocado una respuesta fibrogranulomatosa (H-E, ×40). (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 2. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Tabla 66.2

Comparación de las características morfológicas de hongos y microorganismos semejantes a los hongos que aparecen como esférulas de gran tamaño en los tejidos

	MICROORGANISMOS		
Características	***Coccidioides immitis***	***Rhinosporidium seeberi*** [a]	***Adiaspiromyces crescens*** [b]
Diámetro externo de la esférula (µm)	20-200	10-350	200-400
Espesor de la pared de la esférula (µm)	1-2	3-5	20-70
Diámetro de las endosporas (µm)	2-5	6-10[c]	Ninguna
Pigmentación	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Hifas o artroconidios	Infrecuentes	Ninguno	Ninguno
Reacción del huésped	Granulomas necróticos	Pólipos mucosos con inflamación aguda y crónica	Granulomas fibróticos
Crecimiento en cultivos	+	–	±[d]
Reacciones en tinciones especiales			
Metenamina argéntica de Gomori	+	+	+
Ácido peryódico de Schiff	+	+	+
Mucicarmín	–	+	–

[a] No es un hongo. Clasificado recientemente como parásito protista acuático del clado Mesomycetozoea.

[b] Adiaconidios.

[c] Endosporas dispuestas en distribución zonal característica del patógeno. Las endosporas maduras contienen glóbulos eosinófilos inconfundibles.

[d] Crece en forma de moho en el medio de agar. No puede recuperarse de los tejidos.

Modificada de Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections.* American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.

Epidemiología

Aunque la adiaspiromicosis constituye una entidad infrecuente en el ser humano, la infección es prevalente en roedores en todo el mundo. De igual modo, el hongo es un microorganismo de vida libre en la naturaleza, en especial en las zonas de clima templado. Se ha referido la enfermedad humana en Francia, República Checa, República Eslovaca, Rusia, Honduras, Guatemala, Venezuela y Brasil. Los roedores pueden actuar como reservorio de la enfermedad. Es probable que la infección se produzca tras la inhalación de conidios micóticos transportados por el aire procedentes de suelo contaminado.

Síndromes clínicos

Al igual que sucede en el caso de muchas otras micosis, casi todos los casos documentados de adiaspiromicosis han sido asintomáticos. La presencia de nódulos pulmonares se puede detectar en las pruebas radiológicas de forma casual durante la autopsia o bien en muestras quirúrgicas de pulmón extirpadas por otros motivos.

Se han reconocido tres variantes de adiaspiromicosis humana: granuloma solitario, enfermedad granulomatosa localizada y enfermedad granulomatosa diseminada difusa. Los pacientes afectados por la forma granulomatosa diseminada de la adiaspiromicosis pulmonar pueden presentar fiebre, tos y disnea progresiva debido a la compresión y el desplazamiento de las vías respiratorias distales y el parénquima alveolar por los granulomas en proceso de expansión. El hongo no se replica en el pulmón, y no se ha descrito su diseminación a localizaciones extrapulmonares. La gravedad de la enfermedad parece depender del número de esporas inhaladas.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la adiaspiromicosis se basa en el examen histopatológico del pulmón afectado y la identificación de los adiaconidios característicos. Cada adiaconidio se rodea de una respuesta granulomatosa epitelioide y de células gigantes que se engloba en una densa cápsula de tejido fibroso (v. fig. 66.1). Todos los granulomas se encuentran en un estadio semejante de desarrollo, lo que refleja una exposición puntual sin replicación ulterior en el pulmón.

Las esférulas representadas por los adiaconidios no deben confundirse con las características de *C. immitis* ni *R. seeberi*, dos microorganismos que producen grandes esférulas en los tejidos (v. tabla 66.2). A diferencia de *C. immitis*, los adiaconidios de *A. crescens* y *B. parvus* son notablemente mayores, poseen una pared más gruesa y no contienen endosporas. Los esporangios de *R. seeberi* se distinguen por la zonación de las esporangiosporas y la presencia de glóbulos eosinófilos inconfundibles en el interior de las esporangiosporas maduras (v. tabla 66.2). Ningún otro hongo con relevancia médica posee paredes tan gruesas como las de los adiaconidios de *A. crescens* y *B. parvus*. El cultivo del tejido infectado no es útil para el diagnóstico, ya que los adiaconidios no representan una forma replicativa del hongo.

Tratamiento

La adiaspiromicosis pulmonar humana es una infección de resolución espontánea. No es necesaria la administración de ningún tratamiento antifúngico específico.

Clorelosis

La clorelosis es una infección de humanos y animales producida por un alga verde unicelular perteneciente al género *Chlorella*. A diferencia del género *Prototheca*, los microorganismos del género *Chlorella* contienen cloroplastos que confieren una coloración verdosa característica a las lesiones de la clorelosis. La mayoría de las infecciones por este microorganismo se producen en ganado ovino y bovino. Hasta la fecha tan solo se ha descrito una infección en el ser humano.

Morfología

Los microorganismos pertenecientes al género *Chlorella* son microorganismos unicelulares ovoides, esféricos o poligonales de diámetro comprendido entre 4 y 5 µm. Se reproducen mediante endosporulación. Contienen numerosos cloroplastos verdes que se visualizan como gránulos citoplasmáticos. Los cloroplastos presentan gránulos de almidón que se tiñen intensamente con las tinciones GMS, PAS y de Gridley. Las paredes celulares pueden presentar un contorno doble (fig. 66.2; v. tabla 66.1). Las algas del género *Chlorella* se reproducen asexualmente mediante la tabicación interna y división del citoplasma, y producen hasta 20 células hijas (esporangiosporas) en el interior del esporangio (célula progenitora). Al madurar, la pared externa del esporangio se rompe y libera las esporangiosporas, cada una de las cuales generará sus propias células hijas.

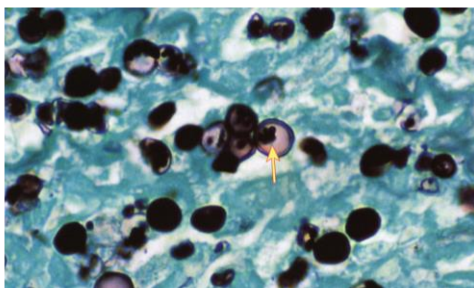


FIG. 66.2 Imagen de *Chlorella* en la que se pueden observar los cloroplastos intracelulares y la pared celular de doble contorno (metenamina argéntica de Gomori, ×400). (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 2. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Epidemiología

El único caso de clorelosis descrito en el ser humano tuvo lugar en Nebraska (Estados Unidos) como consecuencia de la exposición de una herida quirúrgica a agua fluvial. Las infecciones en animales domésticos (como ganado ovino y bovino) y animales salvajes (como el castor) abarcan desde la afectación de ganglios linfáticos y órganos profundos hasta lesiones subcutáneas y cutáneas, supuestamente debido a la exposición a agua portadora del patógeno.

Síndromes clínicos

Como se ha indicado previamente, el único caso de clorelosis descrito en el ser humano se produjo a partir de una herida quirúrgica en proceso de cicatrización y contaminada con agua fluvial. En una fase posterior, la herida drenó un exudado amarillo-verdoso. La infección se curó mediante desbridamiento quirúrgico repetido a lo largo de un período de 10 meses. En los animales, las lesiones recientes en el hígado, los ganglios linfáticos y el tejido subcutáneo presentan una coloración verdosa en el examen macroscópico, y los frotis revelan la presencia de microorganismos que contienen gránulos refringentes de color verde (cloroplastos).

Diagnóstico de laboratorio

Las infecciones causadas por el género *Chlorella* se pueden diagnosticar mediante el cultivo y el examen histopatológico del tejido infectado. El microorganismo crece bien en casi todos los medios sólidos y produce colonias de color verde brillante. Las preparaciones en fresco del exudado de la herida o las de impronta del tejido infectado ponen de manifiesto la presencia de células endosporuladoras ovoides con gránulos citoplasmáticos verdosos característicos que representan cloroplastos. Las células se tiñen adecuadamente con las tinciones GMS y PAS, pero no con H-E. Los cloroplastos intracelulares permiten distinguir este género del género *Prototheca* histopatológicamente.

Tratamiento

El tratamiento del único caso conocido de clorelosis en el ser humano consistió en el desbridamiento quirúrgico repetido, la irrigación con solución de Dakin y vendaje con gasa y retirada para drenaje y granulación. El tratamiento con anfotericina B combinado con la administración de tetraciclina ha demostrado su eficacia como tratamiento de la prototecosis y también podría resultar de utilidad en la clorelosis.

Lacaciosis (lobomicosis)

La lacaciosis (lobomicosis) es una micosis crónica de la piel producida por *Lacazia loboi* (antes *Loboa loboi*). *L. loboi* se clasifica actualmente como un hongo ascomiceto del orden Onygenales y de la familia Ajellomycetaceae. La enfermedad se da principalmente en los climas tropicales de Sudamérica y Centroamérica. Las infecciones naturales se producen únicamente en el ser humano y en delfines, aunque se han reproducido en modelos experimentales con hámsteres y armadillos. El microorganismo no se ha cultivado *in vitro*.

Morfología

L. loboi presenta una morfología esférica a ovalada y levaduriforme. Los hongos poseen un diámetro comprendido entre 6 y 12 µm y una gruesa pared celular doble refringente. *L. loboi* se reproduce mediante gemación secuencial y generalmente forma cadenas de células conectadas por unos estrechos puentes tubuliformes (fig. 66.3). Algunas células pueden poseer una o dos yemas secundarias y confundirse con la forma de «rueda de timón» de *Paracoccidioides brasiliensis*. *L. loboi* suele ser un microorganismo intracelular, aunque se han descrito formas extracelulares.

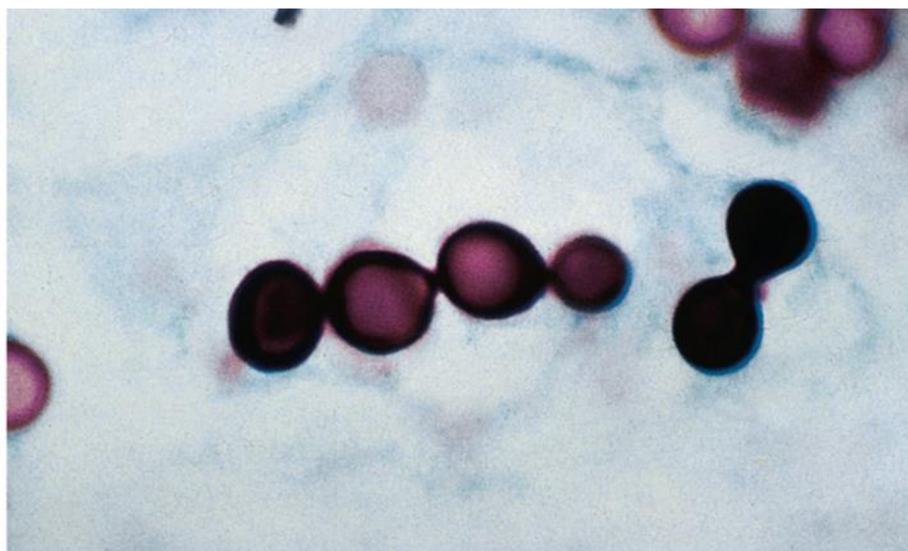


FIG. 66.3 *Lacazia loboi*. El hongo forma una única cadena; las células que la componen se unen entre sí por puentes tubuliformes (Gridley, ×400). (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)

Epidemiología

La enfermedad en el ser humano es endémica en las regiones tropicales de Sudamérica y Centroamérica y se ha referido en las zonas central y occidental de Brasil, así como en Bolivia, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guyana, Guayana Francesa, México, Panamá, Perú, Surinam y Venezuela. Se han descrito casos aislados en Holanda y se ha comunicado un único caso en Estados Unidos en un sujeto que había visitado Venezuela.

Se cree que *L. loboi* constituye un saprofito edáfico o de la vegetación, y la lobomicosis predomina en las regiones tropicales con abundante vegetación, como la selva tropical húmeda del Amazonas. Se considera que la infección se contrae a través de un traumatismo cutáneo. No se ha identificado ningún reservorio en plantas.

Es probable que también exista un hábitat acuático, ya que la lacaciosis afecta a delfines marinos y delfines de agua dulce. Se ha descrito la infección en delfines en Florida, la costa del estado de Texas, la costa hispanofrancesa, la costa del sur de Brasil y el estuario del río Surinam. Se ha comunicado un caso de transmisión de un delfín a un ser humano, aunque no se dispone de indicios relativos a la transmisión entre seres humanos.

La lacaciosis se produce fundamentalmente en hombres o mujeres dedicados a actividades agrícolas o de deforestación. Los agricultores, los mineros, los cazadores y los trabajadores del caucho presentan una incidencia más alta de la enfermedad. No se aprecia ninguna predilección racial y la lobomicosis afecta a todos los grupos de edad, con una edad máxima de inicio comprendida entre los 20 y los 40 años.

Síndromes clínicos

La lacaciosis se caracteriza por la presencia de nódulos cutáneos de crecimiento lento y diversos tamaños y morfologías (fig. 66.4 y caso clínico 66.1). Las lesiones cutáneas son polimórficas y engloban desde máculas, pápulas, nódulos queloides y placas a lesiones verrugosas y ulceradas, todas las cuales pueden estar presentes en un solo paciente (v. fig. 66.4). La lesión nodular tipo queloidea es la más frecuente. La enfermedad se caracteriza por un prolongado período de latencia de meses a años. El incremento del número y del tamaño de las lesiones también supone un proceso lento que evoluciona a lo largo de un período de 40 a 50 años. Las lesiones tienden a aparecer en áreas cutáneas que han sufrido un traumatismo, como la cara, las orejas, los brazos, las piernas y los pies. El cuadro no afecta a las membranas mucosas ni a los órganos internos. La autoinoculación puede provocar la diseminación cutánea local. Aparte del prurito ocasional y la hiperestesia o anestesia de la región afectada, los pacientes están asintomáticos. La enfermedad carece de manifestaciones sistémicas.



FIG. 66.4 Múltiples lesiones similares a queloides de la lacaciosis. (De Chandler, F.W., Watts, J.C., 1987. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. American Society for Clinical Pathology Press, Chicago, IL.)

Caso clínico 66.1 Lacaciosis

Elsayed y cols. (*Emerg Infect Dis* 10:715-718, 2004) describieron un caso de lacaciosis (lobomicosis) en una geóloga canadiense. La paciente acudió al dermatólogo por una lesión de crecimiento lento, roja oscura, indolora y con aspecto de placa de 1,5 cm de diámetro y rodeada de una cicatriz queloidea en la parte posterior del brazo derecho. Estaba localizada en la cicatriz generada por el intento de resección de una lesión parecida que sufrió 2 años antes. La paciente descubrió la lesión original durante una visita al Sudeste Asiático en 1996, pero no consultó al médico hasta su regreso a Canadá 1 año después. En aquel momento se diagnosticó una coccidioidomicosis por el antecedente de estancia en una región endémica y por la presencia de microorganismos ovales levaduriformes en los cortes histológicos. Sin embargo, nunca se cultivó *Coccidioides immitis* en la lesión, y los estudios serológicos de esta infección fueron negativos. La paciente estuvo bien hasta que le apareció otra lesión en la cicatriz y fue aumentando de tamaño de forma progresiva. La paciente había viajado mucho y refería estancias prolongadas en México, Costa Rica, Sudamérica, Indonesia y Filipinas. Durante sus viajes solía vivir en campamentos rurales y se había expuesto mucho a aguas no tratadas, tierra y cuevas subterráneas. Los antecedentes médicos incluían episodios de disentería amebiana, dengue y helmintiasis intestinal, pero ningún otro dato de interés. Las muestras biopsiadas de la nueva lesión se remitieron para estudio histológico y microbiológico. Los cortes teñidos con hematoxilina-eosina mostraron una dermatitis granulomatosa superficial y profunda, difusa, con células gigantes multinucleadas. Se reconocieron células micóticas intracelulares y extracelulares no teñidas con paredes gruesas refringentes. Las células micóticas se tiñeron de forma intensa con ácido peryódico de Schiff y metenamina argéntica de Gomori; las células tenían forma esférica o de limón y medían unos 10 µm de diámetro, de manera uniforme. Se disponían como células aisladas o en cadenas cortas ramificadas unidas por puentes estrechos a modo de tubos. Estos microorganismos no se pudieron cultivar. La morfología del hongo fue compatible con *Lacazia loboi*. La lesión se extirpó por completo sin recurrencias posteriores. Esta enfermedad se debe sospechar en pacientes con lesiones queloideas cutáneas solitarias o múltiples, sobre todo cuando hayan viajado a regiones remotas de Latinoamérica.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en la demostración de la presencia de las características células levaduriformes en el exudado de la lesión o en cortes tisulares. La biopsia pone de manifiesto un infiltrado granulomatoso disperso junto con un gran número de formas fúngicas en la dermis y el tejido subcutáneo. El granuloma se compone principalmente de células gigantes, macrófagos y células epitelioides. Los dos primeros tipos celulares contienen hongos fagocitados.

L. loboi se tiñe intensamente con GMS y PAS. La tinción de H-E revela la pared celular hialina de doble contorno y uno o más núcleos hematoxilinófilos.

A pesar de que macroscópicamente las lesiones típicas de la lacaciosis muestran una semejanza con los queloides, estos últimos presentan una notable fibrosis a nivel microscópico, lo que no sucede en el caso de la lacaciosis. De igual modo, los queloides carecen de granulomas y elementos fúngicos. La morfología y el patrón de gemación de *L. loboi* son inconfundibles, y no deben confundirse con los de *P. brasiliensis* (gemación múltiple, tamaño variable), *B. dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (p. ej., ausencia de cadenas de células) o *Sporothrix schenckii* e *H. capsulatum* var. *capsulatum* (ambos microorganismos presentan un tamaño menor, de 2 a 8 µm frente a 5 a 12 µm). Estos últimos hongos son también capaces de crecer *in vitro*, mientras que nunca se ha logrado cultivar *L. loboi*.

Tratamiento

El tratamiento óptimo consiste en la escisión quirúrgica de las lesiones localizadas. Por lo general, la enfermedad más diseminada recurre cuando se trata por vía quirúrgica y no responde al tratamiento antifúngico. En estos casos se ha utilizado clofazimina, aunque el tratamiento farmacológico de la lacaciosis no es aún satisfactorio.

Prototecosis

La prototecosis es una infección que afecta al ser humano y a los animales causada por algas aclorofílicas del género *Prototheca*. Estos microorganismos pertenecen a la misma familia que las algas verdes del género *Chlorella*. Se sabe que dos especies, *P. wickerhamii* y *P. zopfii*, producen infecciones. Se han descrito tres formas de prototecosis en el ser humano: 1) cutánea; 2) bursitis olecraniana, y 3) diseminada.

Morfología

Las prototecas son microorganismos unicelulares de forma ovalada o esférica que se reproducen asexualmente mediante septación interna y división irregular en el interior de un esporangio hialino. Cada esporangio contiene entre 2 y 20 esporangiosporas dispuestas en una configuración de «mórula» (fig. 66.5). La rotura del esporangio libera las esporangiosporas, que darán lugar a formas endosporuladoras maduras. Las células miden entre 3 y 30 µm de diámetro y se diferencian de las de *Chlorella* por la ausencia de cloroplastos. Las prototecas difieren de los hongos por la ausencia de glucosamina en sus paredes celulares. Las dos especies de *Prototheca* implicadas en la enfermedad en el ser humano presentan un tamaño distinto: *P. wickerhamii* mide entre 3 y 15 µm de diámetro, mientras que *P. zopfii* mide entre 7 y 30 µm de diámetro. Ambas especies se tiñen fácilmente con las tinciones PAS, GMS y de Gridley (v. fig. 66.5) y son grampositivas.

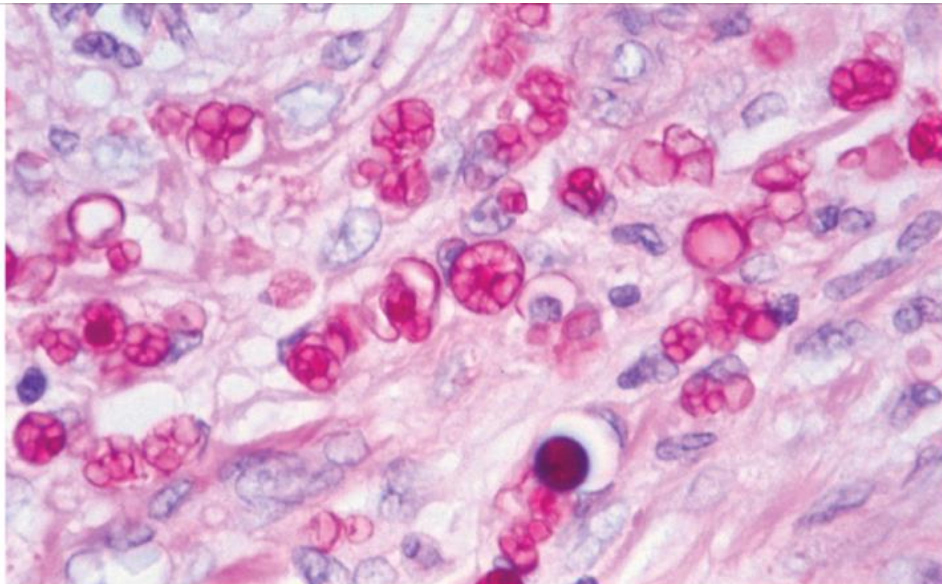


FIG. 66.5 *Prototheca wickerhamii.* La tinción de ácido peryódico de Schiff muestra con facilidad la presencia de algas unicelulares endosporuladoras. Se observa una estructura típica de «mórula» (×1.000).

Epidemiología

El género *Prototheca* está formado por saprofitos ambientales ubicuos que se han aislado a partir de hierba, suelo, agua y animales domésticos y salvajes. Se ha descrito la prototecosis humana en todos los continentes con excepción de la Antártida.

Síndromes clínicos

Al menos la mitad de los casos de prototecosis corresponden a infecciones cutáneas sencillas. En su mayoría, estas infecciones se dan en pacientes inmunodeprimidos debido a un tratamiento inmunosupresor, síndrome de inmunodeficiencia adquirida,

desnutrición, nefropatía o hepatopatía, cáncer o trastornos autoinmunes. Las lesiones suelen aparecer en áreas expuestas a una implantación traumática y cursan de forma indolente como nódulos y pápulas o como una erupción eccematoide.

Los individuos que desarrollan bursitis olecraniana no suelen estar inmunodeprimidos, aunque a menudo refieren algún tipo de traumatismo penetrante o no penetrante en el codo afectado. Habitualmente, los signos y los síntomas de bursitis olecraniana aparecen varias semanas después del traumatismo y consisten en una leve induración de la bolsa acompañada de dolor a la palpación, eritema y producción de un volumen variable de líquido serosanguinolento.

La prototecosis diseminada constituye una entidad infrecuente, si bien se ha descrito en individuos sin ningún trastorno inmunitario conocido. Un paciente aquejado de prototecosis visceral presentó dolor abdominal y unos resultados anómalos en los estudios de la función hepática, que se atribuyeron inicialmente a colangitis. El individuo mostraba varios nódulos peritoneales que remedaban una neoplasia metastásica, aunque en realidad constituían una manifestación de la prototecosis. Otro paciente acudió a consulta con lesiones prototecales en la frente y la nariz.

Diagnóstico de laboratorio

Las especies de *Prototheca* crecen con facilidad en un gran número de medios sólidos a una temperatura comprendida entre 30 y 37 °C. Las colonias son levaduriformes, de color blanquecino y consistencia y aspecto cremoso. La tinción con azul de algodón lactofenol de una preparación húmeda del material de cultivo muestra los esporangios y las esporangiosporas característicos. Los microorganismos son bastante activos desde el punto de vista metabólico y se pueden identificar hasta el nivel de especie mediante alguno de los paneles comercializados de identificación de levaduras por su perfil de asimilación de carbohidratos.

En el examen histopatológico del tejido infectado, el género *Prototheca* aparece en forma de esporangiosporas cuneiformes dispuestas en una organización radial o de «mórula» en el interior del esporangio (v. fig. 66.5). Los microorganismos se visualizan mejor por medio de tinciones utilizadas para detectar la presencia de hongos en muestras tisulares: los métodos GMS, PAS y de Gridley. Además de las diferencias de tamaño descritas anteriormente, las dos especies de *Prototheca* se diferencian en que *P. wickerhamii* tiende a crear formas de mórula muy simétricas que son infrecuentes en el caso de *P. zopfii*, y esta última especie muestra un número mayor de divisiones internas aleatorias. La respuesta inflamatoria observada en la prototecosis es fundamentalmente granulomatosa.

Tratamiento

El tratamiento de la bursitis olecraniana suele implicar la realización de una bursectomía. El drenaje repetido no es eficaz, aunque su combinación con la instilación local de anfotericina B ha obtenido resultados curativos en un paciente. El tratamiento de la prototecosis cutánea con diversos antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoarios tópicos y sistémicos no ha obtenido resultados satisfactorios. La escisión local combinada con anfotericina B tópica, tetraciclina sistémica y ketoconazol sistémico ha sido útil a pesar de la hepatotoxicidad relacionada con este último compuesto. La prototecosis diseminada se ha tratado con antifúngicos sistémicos; se ha administrado anfotericina B y ketoconazol.

Pitiosis insidiosa

La pitiosis insidiosa es una infección «seudomicótica» del ser humano y de los animales causada por el patógeno vegetal *Pythium insidiosum*. A pesar de su clasificación como hongo acuático, este microorganismo no constituye un hongo verdadero; más bien, es un oomiceto que pertenece al reino protista Stramenopila, cerca de las algas verdes y algunas plantas inferiores en el árbol evolutivo. En el ser humano, la pitiosis provoca queratitis e infecciones orbitarias, así como un proceso vascular cutáneo y subcutáneo caracterizado por la aparición de lesiones granulomatosas de rápido desarrollo que originan una insuficiencia arterial progresiva, isquemia tisular, aneurismas y, en algunos casos, la muerte. En los animales (gatos, perros, caballos y ganado bovino) es una infección ósea, subcutánea o pulmonar. Los perros y los caballos también pueden contraer una infección intestinal.

Morfología

P. insidiosum crece en forma de colonias con hifas vegetativas sumergidas e hifas aéreas cortas en medios sólidos de cultivo. Este microorganismo es un patógeno vegetal, por lo que requiere cultivos líquidos que contengan hojas adecuadas para producir zoosporangios y zoosporas *in vitro*. En la naturaleza, *P. insidiosum* genera zoosporas biflageladas que se unen a las hojas de diversas gramíneas y azucenas acuáticas y penetran en ellas. Las zoosporas presentan un fuerte tropismo por la piel y el cabello, así como por azucenas acuáticas y hojas de gramíneas. Al entrar en contacto con tejido dañado, estas zoosporas se enquistan, forman tubos germinales que producen hifas y causan una enfermedad invasiva.

En el tejido, *P. insidiosum* se desarrolla en forma de hifas (o fragmentos de ellas) hialinas con un reducido número de tabiques y una delgada pared que se ramifican de manera infrecuente. Las hifas tienen una anchura comprendida entre 5 y 7 µm y contornos no paralelos que remedan superficialmente los característicos de los Mucoromycota (fig. 66.6). Al igual que los Mucormycetes, *P. insidiosum* es una especie angioinvasiva. En los tejidos, los elementos de las hifas de *P. insidiosum* se tiñen con GMS pero no con H-E ni con otras tinciones para hongos.

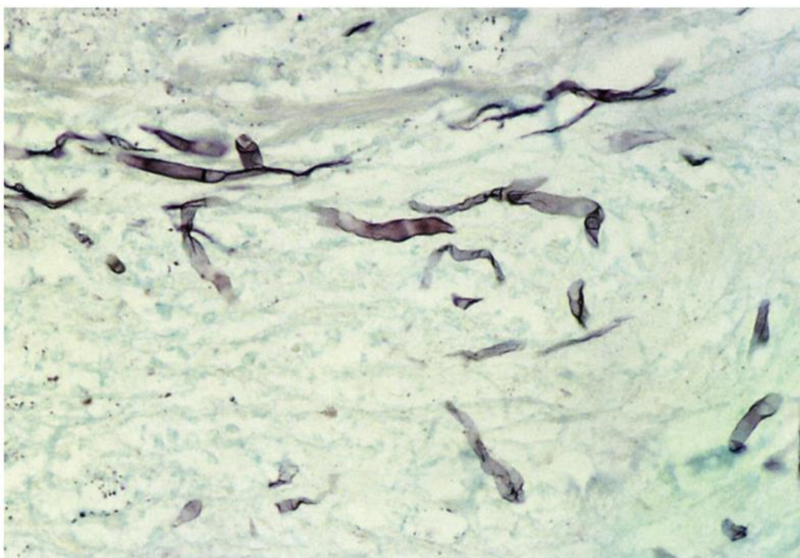


FIG. 66.6 Invasión de una pared arterial por *Pythium insidiosum*. Las hifas y los fragmentos de hifas con escasos tabiques y teñidos débilmente se asemejan a las características de los Mucormycetes (metenamina argéntica de Gomori, ×160). (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 2. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Epidemiología

P. insidiosum se desarrolla en ambientes acuáticos a húmedos en regiones tropicales o subtropicales. Las infecciones causadas por este patógeno hidrófilo se han registrado en regiones tropicales, subtropicales y algunas zonas templadas del mundo. En el continente americano, la pitiosis es frecuente, con la mayoría de los casos registrados en Brasil, Colombia, Costa Rica, Estados Unidos y Venezuela. En Estados Unidos, las infecciones son más prevalentes en animales y en seres humanos que residen en estados sureños, como Alabama, Georgia, Florida, Luisiana, Misisipi, Carolina del Norte, Carolina del Sur y Texas. Sin embargo, también se han registrado casos en estados septentrionales, como California, Illinois, Indiana, Kansas, Nueva Jersey, Misuri, Tennessee o Virginia; e incluso más al norte, como Wisconsin y Nueva York. En Asia, la pitiosis se ha detectado en Japón, India, Indonesia, islas del Pacífico, Corea del Sur y Tailandia, y en regiones cercanas como Australia, Nueva Guinea y Nueva Zelanda.

Síndromes clínicos

La enfermedad humana por *P. insidiosum* ha afectado a pacientes con talasemia que desarrollaron pitiosis en las extremidades inferiores (caso clínico 66.2). El proceso patológico se distinguía por la isquemia progresiva de dichas extremidades, necrosis, trombosis de las arterias principales debido a la invasión fúngica, gangrena, formación de aneurismas y, en última instancia, hemorragia mortal. La pitiosis orbitaria se ha diagnosticado erróneamente como una mucormicosis. Entre otras formas menos graves de la enfermedad se encuentran la queratitis y las infecciones cutáneas localizadas tras una lesión.

Caso clínico 66.2 Pitiosis

Bosco y cols. (*Emerg Infect Dis* 11:715-718, 2005) describieron un caso de pitiosis en un hombre brasileño de 49 años. El paciente fue ingresado en el hospital para tratamiento de una lesión cutánea en la pierna, diagnosticada inicialmente de mucormicosis cutánea. Decía que le había aparecido una pequeña pústula en la pierna izquierda 3 meses antes, 1 semana después de estar pescando en un lago de aguas estancadas. La pústula se diagnosticó inicialmente como celulitis bacteriana y recibió antibióticos intravenosos, sin mejora. Una biopsia de la lesión confirmó una inflamación granulomatosa supurativa asociada a hifas no tabicadas (que se reconocieron con la tinción de metenamina argéntica de Gomori), lo que llevó al diagnóstico de mucormicosis. Se cambió el tratamiento por anfotericina B. Tras recibir 575 mg (dosis acumulada) de anfotericina B y someterse a dos desbridamientos quirúrgicos, el paciente mejoró solo de forma ligera y fue trasladado a otro hospital. Al ingreso presentaba una úlcera pretibial de 15 cm de diámetro con borde proximal infiltrativo y nodular. La bioquímica plasmática mostraba uremia, hipopotasemia y anemia como efectos secundarios del tratamiento con anfotericina B. El recuento de leucocitos fue de 4.200/µl con un 9% de eosinófilos. La glucemia era normal y la serología frente al virus de la inmunodeficiencia humana negativa. Los resultados de una segunda biopsia sugerían de nuevo mucormicosis. El paciente recibió tratamiento con itraconazol y yoduro de potasio sin mejorar de forma significativa. Los intentos de aislar el microorganismo en el laboratorio fracasaron. Dada la progresión de la enfermedad, se planteó el desbridamiento quirúrgico. Se comenzó un ciclo de anfotericina B y se desbridó la lesión hasta la fascia lata, incluyéndola. Se hizo un injerto cutáneo y se consiguió una recuperación aceptable. Se remitió tejido para cultivos y estudios moleculares, usando los cebadores genéricos para las regiones del espaciador transcrito interno (ITS) del ADNr del hongo. En el cultivo se identificaron colonias incoloras que al estudio microscópico estaban constituidas por hifas anchas, ramificadas y poco tabicadas, que posteriormente se reconocieron como *Pythium insidiosum*. La reacción en cadena de la polimerasa, seguida del estudio de las secuencias de los amplicones del ITS, demostró una correspondencia del 100% con *P. insidiosum*. Este caso ilustra los aspectos clínicos y diagnósticos en torno a la pitiosis humana.

En los caballos, la pitiosis cursa con inflamación localizada de las extremidades inferiores y el hemiabdomen inferior con núcleos necróticos. También son frecuentes la arteritis septicémica, la osteítis y la tenosinovitis.

Diagnóstico de laboratorio

El microorganismo se aísla de muestras clínicas recientes sembradas en un medio micológico, como agar glucosa de Sabouraud. La demostración de la presencia de las zoosporas biflageladas puede lograrse mediante cultivos líquidos con cebos de gramíneas o azucenas incubados a 37 °C durante 1 hora. Las pruebas serológicas utilizando análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) y Western blot han sido útiles para la detección precoz de la enfermedad en seres humanos y en animales.

El examen histopatológico del tejido infectado revela la existencia de arteritis necrosante y trombosis. Se observa la invasión vascular por hifas con ramificaciones irregulares y tabiques en un número reducido (v. fig. 66.6). La reacción inflamatoria perivascular aguda se sustituye finalmente por granulomas que contienen hifas dispersas y fragmentos de hifas. Las hifas de *P. insidiosum* se pueden rodear por el fenómeno eosinófilo de Splendore-Hoeppli. En el ser humano se debe diferenciar la pitiosis insidiosa de la mucormicosis cutánea y subcutánea, la esporotricosis, los micetomas y las neoplasias.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico de la pitiosis insidiosa no suele ser eficaz, aunque se ha empleado yoduro de potasio para tratar las infecciones cutáneas. El desbridamiento quirúrgico y la escisión del tejido infectado han dado unos resultados relativamente satisfactorios. Se han publicado algunos indicios que señalan que los azoles con actividad antifúngica, como el fluconazol, el ketoconazol, el itraconazol y el miconazol, poseen actividad *in vitro* frente a este microorganismo. Un caso de pitiosis orbitaria respondió bien a la combinación de itraconazol y terbinafina, aunque esta combinación no ha sido útil en otros casos de pitiosis. La inmunoterapia ha tenido éxito en el tratamiento de la pitiosis equina y consigue una tasa de curaciones en la enfermedad humana del 55%.

Lagenidiosis

Al igual que *P. insidiosum,* el género *Lagenidium* es un oomiceto que provoca infecciones en mamíferos, pero rara vez en el ser humano. Los miembros del género *Lagenidium* también dan lugar a infecciones en animales situados más abajo en la escala evolutiva, como cangrejos, nematodos y larvas de mosquitos, entre otros. La infección se manifiesta en los mamíferos con afectación de la piel y posteriormente se propaga a los vasos sanguíneos. En la actualidad, estos microorganismos se encuadran dentro del reino Stramenopila, filo Heterokonta, clase Oomycota, orden Lagenidiales y familia Lagenidiaceae. Recientemente se han mencionado al menos tres especies: *L. giganteum*, que afecta a perros americanos; *L. deciduum (L. vilelae),* que afecta a los gatos americanos; y *L. albertoi*, que ha causado queratitis en un tailandés.

Morfología

A diferencia de otros patógenos de este capítulo, el género *Lagenidium* crece fácilmente en medios de aislamiento de hongos rutinarios. En agar, los microorganismos crecen con facilidad a 37 °C en forma de colonias blanco-amarillentas sumergidas sin micelios aéreos. Al igual que *P. insidiosum,* el género *Lagenidium* produce hifas en forma de cordón de 9-18 µm con estructuras esféricas de 20-45 µm de diámetro. En medios líquidos pueden verse vesículas en las puntas de las hifas indiferenciadas. Aún no se ha descrito la presencia de estructuras sexuales (ovogonias).

Epidemiología

En la actualidad, la mayoría de los casos de lagenidiosis en mamíferos se han comunicado en Estados Unidos y en las mismas regiones que las infecciones por *P. insidiosum:* los estados que bordean el golfo de México, así como Arkansas, Georgia, Illinois, Indiana, Maryland, Carolina del Norte y del Sur, Tennessee y Virginia, entre otros. *Lagenidium* completa su ciclo vital en entornos acuáticos, usando posiblemente huéspedes vegetales o de animales inferiores. Además de en las regiones señaladas anteriormente, se ha publicado un caso de queratitis humana por *Lagenidium* en Tailandia y lagenidiosis en un perro en Australia. Parece que la infección se inicia cuando las zoosporas presentes en el entorno contaminado acceden al interior del cuerpo a través de lesiones cutáneas abiertas. No parece que la lagenidiosis se transmita de un huésped infectado a otro, y los intentos por establecer una infección en ratones han fracasado.

Síndromes clínicos

Al igual que sucede con *P. insidiosum,* el género *Lagenidium* provoca infecciones que van desde la afectación cutánea superficial y subcutánea hasta la afectación arterial. La infección sistémica es infrecuente. Los focos de infección en el ser humano y en los animales son la córnea, el aparato digestivo y las extremidades.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por el género *Lagenidium* puede establecerse mediante microscopia directa y cultivo del material obtenido del foco de infección. En el examen microscópico de las muestras citológicas teñidas con Giemsa, el género *Lagenidium* aparece como hifas ramificadas anchas. En el cultivo en agar dextrosa de Sabouraud pueden verse colonias glabrosas aplanadas de color blanco a amarillento sumergidas en el agar tras una incubación a 37 °C durante 24-48 horas. Desde el punto de vista microscópico, las hifas son cenóticas y anchas (9-18 µm), con estructuras esféricas grandes conectadas por segmentos cortos de hifas. La observación de las estructuras esféricas conectadas por túbulos pequeños puede usarse para distinguir el género *Lagenidium* de *P. insidiosum;* sin embargo, a veces se han necesitado estudios moleculares para realizar dicha distinción. También se ha usado la detección de anticuerpos mediante ELISA y análisis Western blot para el diagnóstico y la monitorización de la respuesta al tratamiento. En las pruebas de ELISA se ha observado una reacción cruzada intensa con antígenos de *P. insidiosum*.

Tratamiento

A diferencia de los hongos, los oomicetos carecen de ergosterol en sus membranas citoplasmáticas, impidiendo la eficacia de fármacos dirigidos contra la vía de los esteroles. A pesar de dicha característica, se han utilizado diferentes antifúngicos tanto en la clínica como *in vitro* con resultados contradictorios. Al igual que en la pitiosis, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica precoz.

Rinosporidiosis

La rinosporidiosis es una enfermedad granulomatosa propia del ser humano y de algunos animales que se caracteriza por la aparición de pólipos que afectan primariamente a la nasofaringe y la conjuntiva ocular de los individuos infectados. La enfermedad se debe a *Rhinosporidium seeberi,* un microorganismo cuya historia taxonómica es confusa. Se ha considerado un protozoo, un hongo y, más recientemente, se ha incluido en un nuevo clado de parásitos protistas acuáticos, los Mesomycetozoea. Esta nueva clasificación se basa en el análisis de secuencias del ácido desoxirribonucleico ribosómico (ADNr) de la subunidad pequeña 18S del ribosoma del microorganismo, ya que no crece en medios sintéticos. Este análisis ha ubicado a *R. seeberi* en los Mesomycetozoea (anteriormente DRIP: ***D****ermocystidium,* agente de la **r**oseta, ***I****chthyophonus* y ***P****sorospermium*), un clado de parásitos de peces que forma una rama próxima a la separación entre animales y hongos en el árbol evolutivo.

Morfología

Dado que *R. seeberi* no crece en los medios artificiales, sus descripciones morfológicas se basan exclusivamente en su aspecto en el tejido infectado. Se han observado dos formas de *R. seeberi:* la forma esférica de gran tamaño, o esporangio, y el trofocito de menor tamaño. Se considera que el esporangio constituye la forma madura del microorganismo; su diámetro mide entre 100 y 350 µm. Su pared tiene un espesor de 3 a 5 µm y se compone de una capa hialina interna y de una delgada capa eosinófila externa. El esporangio contiene abundantes endoconidios dispuestos en una formación zonal característica, de modo que los endoconidios pequeños, inmaduros, uninucleados y aplanados (1-2 µm) configuran una masa semilunar en la periferia de una pared del esporangio, mientras que los grandes endoconidios ya maduros y en proceso de maduración se organizan de forma secuencial hacia el centro. Los endoconidios maduros tienen un diámetro de 5 a 20 µm y contienen un gran número de glóbulos citoplasmáticos inmaduros. Esta organización zonal de los endoconidios inmaduros, en proceso de maduración y completamente maduros es diagnóstica de este patógeno y lo distingue de otros microorganismos endosporuladores esféricos en el tejido (v. tabla 66.2).

Se considera que los trofocitos se desarrollan directamente a partir de los endoconidios liberados por el esporangio. Los trofocitos presentan un diámetro comprendido entre 10 y 100 µm y poseen paredes eosinófilas refringentes (de 2 a 3 µm de espesor), un citoplasma granular y un núcleo redondeado pálido con nucléolos notorios. Llegado el momento, los trofocitos se hipertrofian y se transforman en esporangios maduros a través de un proceso de endosporulación.

Las paredes de los esporangios y los endoconidios se tiñen con las tinciones GMS y PAS. Además, las paredes de estos últimos y la pared interna del esporangio se tiñen con la tinción de mucina mucicarmín (fig. 66.7; v. tabla 66.2).

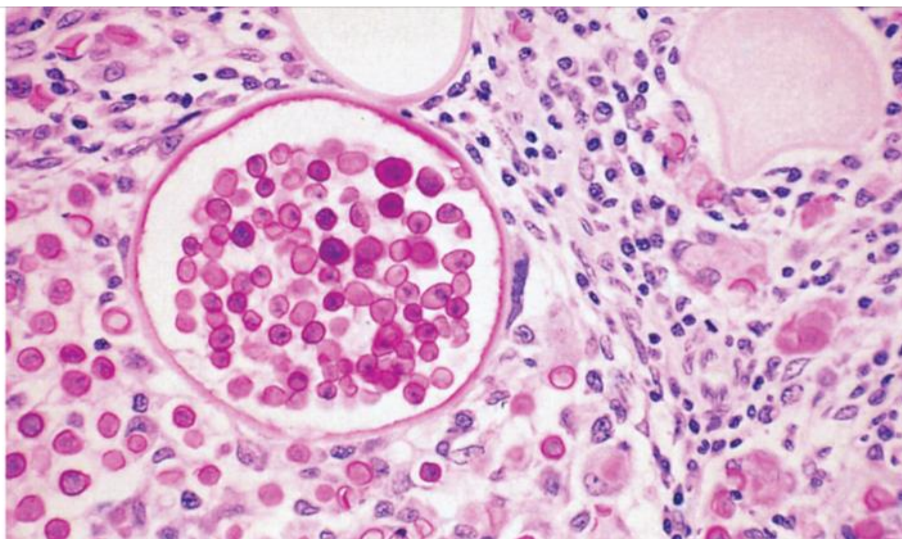


FIG. 66.7 Esporangio maduro de *R. seeberi.* Las paredes de los endoconidios maduros son carminofílicas (mucicarmín de Mayer, ×100). (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases,* vol. 2. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Epidemiología

Aproximadamente un 90% de los casos conocidos de rinosporidiosis se registra en India y Sri Lanka. La enfermedad también se da en el continente americano, Europa y África. Se desconoce cuáles son el hábitat natural y la amplitud de la distribución de *R. seeberi* en la naturaleza. La enfermedad afecta principalmente a hombres jóvenes (de 20 a 40 años) y parece asociarse a ambientes rurales y acuáticos. Los datos disponibles no indican que se trate de un proceso contagioso.

Enfermedad clínica

La rinosporidiosis se manifiesta con masas polipoideas o semejantes a tumores de crecimiento lento localizadas generalmente en la mucosa nasal o la conjuntiva (caso clínico 66.3). Las lesiones también afectan a los senos paranasales, la laringe y los genitales externos. La diseminación secundaria a la piel circundante parece deberse a la autoinoculación asociada al rascado. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad es localizada con síntomas de obstrucción nasal y complicaciones hemorrágicas derivadas de la formación de pólipos. Se ha descrito la diseminación sistémica limitada, pero es muy infrecuente.

Caso clínico 66.3 Rinosporidiosis

Gaines y Clay (*South Med J* 89:65-67, 1996) describieron tres casos de rinosporidiosis en niños pequeños que no habían viajado fuera de Estados Unidos. De hecho, no constaba que hubieran salido del estado de Georgia. Todos ellos residían en regiones rurales de la parte nororiental del estado. Uno tenía una lesión polipoidea en la conjuntiva y los otros dos presentaban pólipos nasales. En todos los casos se resecaron las lesiones y su estudio histológico mostró estructuras morfológicas típicas de *Rhinosporidium seeberi*. No se administró más tratamiento y durante el seguimiento no se produjeron recidivas. A pesar de la gran rareza de estos casos, el aspecto característico de las formas en desarrollo de *R. seeberi* en los cortes anatomopatológicos es diagnóstico.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la rinosporidiosis se basa en el examen histopatológico del tejido afectado. El aspecto inconfundible de los trofocitos y los esporangios en los cortes de rutina teñidos con H-E tiene utilidad diagnóstica. Aunque otros microorganismos que forman esférulas de gran tamaño al desarrollarse en tejido pueden confundirse con *R. seeberi*, se diferencian con facilidad de este último por la identidad del tejido afectado y las características morfológicas y de tinción de la esférula y los endoconidios (v. tabla 66.2).

Tratamiento

El único tratamiento eficaz consiste en la escisión quirúrgica de las lesiones. Las recidivas son frecuentes, en especial en localizaciones mucosas como la orofaringe y los senos paranasales, en las que resulta complejo lograr una escisión completa.

Bibliografía

Burns RA, et al. Report of the first human case of lobomycosis in the united states. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1283–1285.

Chandler FW, Watts JC. *Pathologic Diagnosis of Fungal Infections*. Chicago: American Society for Clinical Pathology Press; 1987.

Connor DH et al. *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 2. Conn: Appleton & Lange, Stamford; 1997.

Fredericks DN, et al. *Rhinosporidium seeberi*: a human pathogen from a novel group of aquatic protistan parasites. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:273–282.

Grooters AM. Pythiosis, lagenidiosis, and zygomycosis in small animals. *Vet Clin Small Anim*. 2003;33:695–720.

Herr RA, et al. Phylogenetic analysis of *Rhinosporidium seeberi*'s 18S small-subunit ribosomal DNA groups this pathogen among members of the protoctistan mesomycetozoa clade. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2750–2754.

Krajaejun T, et al. Clinical and epidemiological analysis of human pythiosis in thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;43:569.

Lass-Florl C, Mayr A. Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:230–242.

Mendoza L, et al. Orbital pythiosis: a nonfungal disease mimicking orbital mycotic infections, with a retrospective review of the literature. *Mycoses*. 2004;47(14).

Reinprayoon U, et al. *Lagenidium* sp. ocular infection mimicking ocular pythiosis. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2778–2780.

Taborda PR, et al. Lacazia loboi gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2031–2033.

Vilela R, Mendoza L. Lacazia, Lagenidium, Pythium, Rhinosporidium. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Estudio de un caso y preguntas

Una granjera de 71 años acudió a consulta con una historia de 1 mes de evolución de una placa eritematosa y descamada y pápulas dispersas en el antebrazo izquierdo. La paciente no refería antecedentes de traumatismo. El estudio anatomopatológico de la lesión cutánea mostró un infiltrado linfocítico perivascular moderadamente denso y algunas células gigantes multinucleadas que contenían endosporas en un patrón similar a una mórula. El cultivo del tejido cutáneo permitió obtener colonias levaduriformes blancas, pastosas y lisas en agar patata dextrosa.

1. ¿Cuál es el patógeno que con más probabilidad está implicado en esta infección?

a. *Lacazia loboi.*
b. *Pythium insidiosum.*
c. *Prototheca wickerhamii.*
d. Género *Chlorella*.

2. ¿Cómo identificaría usted este microorganismo?
3. ¿Cómo trataría esta infección?

Sección 7: Parasitología

67: Clasificación, estructura y replicación de los parásitos

Este capítulo proporciona una introducción a la clasificación y la fisiología de los parásitos. Esta breve revisión pretende mejorar la comprensión del lector acerca de las interrelaciones entre los microorganismos parasitarios, su epidemiología y la transmisión de la enfermedad, las enfermedades específicas involucradas y las posibilidades para la prevención y el control de las enfermedades. De modo deliberado hemos intentado simplificar la taxonomía, empleándola para exponer las divisiones principales importantes en la parasitología médica: en concreto, protozoos intestinales y urogenitales, protozoos tisulares y hemáticos, nematodos, trematodos, cestodos y artrópodos.

Importancia de los parásitos

La parasitología médica consiste en el estudio de los animales invertebrados capaces de causar enfermedad en el ser humano y en otros animales. Aunque las enfermedades parasitarias con frecuencia son consideradas «tropicales» y, por tanto, de poca importancia para los médicos que trabajan en países del mundo desarrollado, más templados, resulta evidente que el mundo se ha convertido en un lugar muy pequeño y es fundamental que los médicos tengan conocimientos sobre las enfermedades parasitarias. El efecto global de las infecciones parasitarias y del número de muertes asociadas a los parásitos es cada vez mayor y debe ser motivo de preocupación para todos los profesionales sanitarios (tabla 67.1). Cada vez es mayor el número de turistas, misioneros y voluntarios de organizaciones (como Peace Corps) que viajan y trabajan durante períodos prolongados en regiones del mundo remotas exóticas. Por tanto, presentan riesgo de sufrir enfermedades parasitarias y otras infecciones que son raras en Estados Unidos y en otros países desarrollados. Otra fuente de pacientes infectados es la cifra cada vez más elevada de refugiados procedentes de países en vías de desarrollo. Por último, los problemas de inmunosupresión profunda derivados de los avances del tratamiento médico (p. ej., en los trasplantes de órganos), así como los relacionados con pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, suponen un número cada vez mayor de pacientes con riesgo de sufrir infecciones por ciertos parásitos. Debido a estas consideraciones, los médicos y los trabajadores de laboratorios han de estar al tanto de las enfermedades parasitarias y contar con la formación para solicitar, realizar e interpretar las pruebas de laboratorio apropiadas que ayuden al diagnóstico y al tratamiento.

Tabla 67.1

Morbilidad estimada de las infecciones parasitarias

Infección	N.° estimado de infectados	Muertes (anuales)[a]
Paludismo	>500 millones	2,5 millones
Filariasis linfática	44 millones	0
Leishmaniasis	4 millones	62.500
Anquilostomiasis	400 millones	—
Esquistosomiasis	290 millones	5.500
Tricuriasis	400 millones	0
Tripanosomiasis africana	20.000	6.900
Ascariasis	800 millones	4.500
Oncocerquiasis	17,7 millones (270.000 ciegos)	0
Enfermedad de Chagas	9,4 millones	10.600

[a] Los datos sobre mortalidad se exponen según disponibilidad.

Modificada de Herricks, J.R., et al., 2017. The global burden of disease study 2013: what does it mean for the NTDs? *PLoS Neglected Tropical Diseases* 11, e0005424.

Clasificación y estructura

Los parásitos eucariotas que afectan al ser humano se dividen actualmente en cinco estirpes monofiléticas llamadas supergrupos, de los cuales cuatro incluyen parásitos humanos: el SAR, Excavata, Amoebozoa y Opisthokonta (tabla 67.2). Tradicionalmente, la clasificación de los parásitos tenía en consideración la morfología de las estructuras intracitoplasmáticas, como el núcleo, el tipo de organelas locomotoras y el modo de reproducción (tabla 67.3). Más recientemente ha surgido un nuevo consenso taxonómico que se basa principalmente en los avances en el conocimiento de la bioquímica y la biología molecular de los microorganismos (p. ej., Protista y Stramenopila). Las comparaciones de la subunidad pequeña del ácido ribonucleico ribosómico (SUP ARNr) y de las secuencias de proteínas han hecho posible la clasificación de los microorganismos en grupos basada en las distancias evolutivas. Además, la identificación de ciertas organelas presentes en las células eucariotas con sus orígenes procariotas ha permitido organizar todos los microorganismos vivos en un esquema taxonómico general realista y evolutivamente firme. Los Protista y los Stramenopila son animales cuyas funciones vitales se producen en una sola célula. Los miembros del clado Animalia, conocidos también como **metazoos,** son animales multicelulares en los que las funciones vitales tienen lugar en estructuras celulares organizadas en tejidos y sistemas de órganos.

Tabla 67.2

Parásitos de importancia médica

Supergrupo	Clado	Microorganismos
Excavata	Metamonada: Fornicata	*Giardia, Chilomastix*
	Metamonada: Parabasala	*Dientamoeba, Trichomonas*
	Discicristata: Heterolobosea	*Naegleria*
	Discicristata: Euglenozoa	*Leishmania, Trypanosoma*
Amoebozoa	Centramoebida	*Acanthamoeba, Balamuthia*
	Entamoebida	*Entamoeba*
SAR	Apicomplexa (esporozoos)	*Cryptosporidium, Cyclospora, Toxoplasma, Babesia, Plasmodium*
	Ciliophora	*Neobalantidium coli*
	Stramenopila	Género *Blastocystis*
Opisthokonta	Animalia: Nematoda (áscaris)	*Trichinella, Trichuris, Ancylostoma, Necator, Ascaris, Dracunculus, Enterobius, Strongyloides*
	Animalia: Platyhelminthes	Trematodos, cestodos
	Animalia: Arthropoda	Crustáceos, arañas, insectos, chinches verdaderas

Tabla 67.3

Características fisiológicas, morfológicas y biológicas de los parásitos patógenos

Clase de microorganismo	Morfología	Reproducción	Organelas de locomoción	Respiración	Nutrición
PROTOZOOS					
Amebas	Unicelular; formas de quiste y trofozoíto	Fisión binaria	Seudópodos	Anaerobia facultativa	Asimilación por pinocitosis o fagocitosis
Ciliados	Unicelular; formas de quiste y trofozoíto; posiblemente intracelular	Fisión binaria o conjugación	Cilios	Anaerobia facultativa	Difusión simple o ingesta a través de citostoma, pinocitosis o fagocitosis Vacuola alimenticia

Esporozoos	Unicelular, con frecuencia intracelular; múltiples formas, como trofozoítos, esporozoítos, quistes (ovoquistes), gametos	Esquizogonia y esporogonia	Ninguna	Anaerobia facultativa	Difusión simple
HELMINTOS					
Nematodos	Multicelular; redondeada, tracto alimentario tubular fusiforme liso; posibilidad de dientes o placas de anclaje	Sexos separados	Ausencia de organela única; motilidad muscular activa	Adultos: generalmente anaerobia Larvas: posiblemente aerobia	Ingesta o absorción de líquidos corporales, tejidos o contenidos digestivos
Trematodos	Multicelular; forma de hoja, con estoma oral y ventral, tracto alimentario ciego	Hermafrodita (el género *Schistosoma* posee sexos separados)	Ausencia de organela única; motilidad dirigida por músculos	Adultos: generalmente anaerobia	Ingesta o absorción de líquidos corporales, tejidos o contenidos digestivos
Cestodos	Multicelular; cabeza con cuerpo segmentado (proglótides); ausencia de tracto alimentario; cabeza provista de ganchos y/o ventosas para su unión	Hermafrodita	Ausencia de organela única; generalmente unido a mucosas; motilidad muscular posible (proglótides)	Adultos: generalmente anaerobia	Absorción de nutrientes del intestino
ARTRÓPODOS					
Miriápodos	Alargados; múltiples patas; cabeza y tronco diferenciados; pinzas venenosas en el primer segmento	Sexos separados	Patas	Aerobia	Carnívoros
Crustáceos: pentastómidos	Similares a gusanos; cilíndricos o aplanados; dos regiones corporales diferenciadas; órganos reproductores y digestivos; ausencia de sistema respiratorio y circulatorio	Sexos separados	Motilidad dirigida por músculos	Aerobia	Ingesta de tejidos y líquidos corporales
Crustáceos: copépodos y decápodos (cangrejos de agua dulce y salada)	Caparazón externo duro; un par de maxilares; cinco pares de patas de dos ramas	Sexos separados	Patas	Aerobia	Ingesta de tejidos y líquidos corporales, carnívoros
Queliceradas: arácnidos	Cuerpo dividido en cefalotórax y abdomen; ocho patas y colmillos venenosos	Sexos separados	Patas	Aerobia	Carnívoros
Hexápodos: insectos	Cuerpo: cabeza, tórax y abdomen; un par de antenas; tres pares de apéndices, hasta dos pares de alas	Sexos separados	Patas, alas	Aerobia	Ingesta de tejidos y fluidos

Protista (Protozoa)

Los Protista, o Protozoa, son microorganismos simples cuyo tamaño varía de 2 a 100 µm. Su protoplasma se encuentra rodeado por una membrana celular y contiene numerosas organelas, como un núcleo recubierto de una membrana, un retículo endoplasmático, gránulos que acumulan nutrientes y vacuolas contráctiles y digestivas. El núcleo contiene cromatina condensada o dispersa y un cariosoma central. Los órganos encargados de la motilidad varían de simples extrusiones citoplasmáticas o seudópodos a estructuras más complejas, como los cilios. La reproducción se realiza generalmente por fisión binaria y estos microorganismos son anaerobios facultativos.

Los Protista abarcan cinco supergrupos, cuatro de los cuales contienen parásitos de huéspedes humanos: los supergrupos Opisthokonta, Amoebozoa, Excavata, Archaeplastida y SAR. El supergrupo **Opisthokonta** incluye hongos, animales y varios clados de protistas que son fundamentales para comprender el origen del metabolismo animal y micótico, así como el de la multicelularidad en los animales. El supergrupo **Amoebozoa** abarca sobre todo géneros con movimiento ameboide, pero comprende también algunas etapas ciliadas en su ciclo vitral. Algunos ejemplos importantes en este supergrupo son los géneros *Entamoeba, Endolimax, Iodamoeba, Acanthamoeba, Balamuthia* y *Sappinia*. El supergrupo **Excavata** engloba varias estirpes parasitarias. Muchas de ellas son bien conocidas para los microbiólogos clínicos, como *Giardia*, *Trichomonas*, tripanosomas y *Leishmania*. El supergrupo **Archaeplastida** abarca las algas verdes y las algas rojas, pero no incluye ningún parásito humano, de modo que no profundizaremos en su descripción en este capítulo. Finalmente, el supergrupo **SAR** comprende tres clados monofiléticos muy diferentes: Stramenopila, Alveolata y Rhizaria. El clado Stramenopila incluye *Blastocystis,* junto con las algas marrones y una variedad de parásitos vegetales. El clado Alveolata incluye Ciliophora (p.ej., *Balantidium*), Dinoflagellata y Apicomplexa (género parasitario llamado históricamente Sporozoa). Los parásitos importantes del clado Apicomplexa son *Cryptosporidium, Toxoplasma, Cyclospora, Sarcocystis, Babesia* y *Plasmodium*. La última estirpe en el supergrupo SAR es Rhizaria y no incluye ningún parásito humano.

Metamonada: *Giardia, Enteromonas, Chilomastix, Retortamonas, Dientamoeba, Trichomonas, Pentatrichomonas*

Estos géneros pertenecen al supergrupo Excavata y se ubican en el clado Metamonada. Son anaerobios o microaerófilos. Estos microorganismos, que se describían antiguamente con el término obsoleto «flagelados», contienen pocas mitocondrias, se alimentan mediante pinocitosis y son responsables de infecciones intestinales, salvo *Trichomonas vaginalis* (un parásito del aparato genitourinario) y *T. tenax* (un parásito bucal). Los géneros *Dientamoeba* y *Trichomonas* no forman quistes y *Dientamoeba* carece de cilios; el resto de los miembros de este grupo poseen cilios para moverse y forman quistes como medio de supervivencia en condiciones ambientales adversas y para facilitar la transmisión. El número y la posición de los cilios son muy variables de una especie a otra. Además, estructuras especializadas asociadas con los cilios pueden producir un aspecto morfológico característico que puede resultar de utilidad para la identificación de las especies.

Discicristata: *Naegleria, Leishmania, Trypanosoma*

Estos géneros pertenecen al supergrupo Excavata y se ubican en el clado Discicristata. Además de compartir varios rasgos en la disposición del citoesqueleto, tienen mitocondrias con crestas planas o en forma de disco.

Naegleria es una ameba que se alimenta de bacterias vivas y se localiza normalmente en el suelo o enquistada en sedimentos de agua dulce y en sedimentos resuspendidos turbios. Algunas cepas de *N. fowleri* son parásitos oportunistas que provocan meningoencefalitis amebiana primaria.

Leishmania y *Trypanosoma* infectan a huéspedes vertebrados y se transmiten por especies de insectos vectores que chupan sangre (hematófagos), con pocas excepciones. Existen aproximadamente 53 especies de *Leishmania,* de las que 20 son infecciosas para los seres humanos. La forma infecciosa promastigote posee un cilio y aparece en el tubo digestivo del flebotomo. La forma amastigote (sin cilios) se encuentra como parásito intracelular de los fagocitos mononucleares sanguíneos y en el sistema circulatorio.

El complejo de especies *T. brucei* es responsable en el hombre de la «enfermedad del sueño» y se transmite por la mosca *tse-tse* (género *Glossina*) a través de las glándulas salivales. Los microorganismos etiológicos son *T. brucei rhodesiense* (Tbr) y *T. b. gambiense* (Tbg). *T. cruzi* causa la enfermedad de Chagas y se transmite por insectos de la subfamilia Triatominae (chinches besuconas); las heces del insecto sobre la piel del huésped contienen células infecciosas que pueden penetrar en los tejidos del huésped.

Amoebozoa: *Acanthamoeba, Balamuthia, Entamoeba, Endolimax, Iodamoeba*

Estos géneros de protistas ameboideas pertenecen el supergrupo Amoebozoa. La locomoción de las amebas se lleva a cabo mediante la extrusión de seudópodos («pies falsos»). Las amebas son fagocíticas y contienen mitocondrias con crestas tubulares.

Las amebas *Acanthamoeba* y *Balamuthia* pertenecen al clado Centramoebida y son planas y largas, con seudópodos y subseudópodos característicos. Se alimentan en la bacteria mediante fagocitosis en el suelo, formando quistes resistentes para la quiescencia y la dispersión. Ambos géneros tienen especies que pueden ser parásitos oportunistas en el ser humano que causan encefalitis amebiana granulomatosa.

El género *Entamoeba* alberga al parásito humano principal, *Entamoeba histolytica,* y pertenece al clado Entamoebida. Estas especies se alimentan en el intestino de la bacteria mediante fagocitosis. La dispersión se lleva a cabo por medio de los quistes que forman en las heces.

Endolimax y *Iodamoeba* están relacionadas con Entamoebidae y, de forma similar, tienen un número reducido de mitocondrias anaerobias, con dispersión de quistes. El género *Endolimax* se conoce por muestras intestinales de diversos animales, en los que se alimenta de bacterias por fagocitosis, con una especie, *E. nana,* presente en muestras humanas. *Iodamoeba bütschlii* aparece en el intestino humano y se alimenta mediante fagocitosis en bacterias y levaduras.

Apicomplexa: *Babesia, Plasmodium, Cryptosporidium, Cyclospora, Cystoisospora, Sarcocystis, Toxoplasma*

Estos géneros pertenecen al clado Apicomplexa en el supergrupo SAR. Los microorganismos de Apicomplexa suelen denominarse **Sporozoa** o Coccidia. La estirpe Apicomplexa consta de una serie de géneros que son parásitos de animales vertebrados e invertebrados. Las características fundamentales son las vesículas aplanadas contra la membrana celular, al menos en una de las etapas del ciclo vital, y un complejo apical para la penetración de la célula del huésped. La locomoción tiene lugar normalmente mediante deslizamiento y flexión del cuerpo. La nutrición se realiza por pinocitosis.

Ciliophora: *Neobalantidium* (antiguamente *Balantidium*) *coli*

Neobalantidium, conocido antiguamente como *Balantidium*, pertenece al clado Ciliophora en el supergrupo SAR. *Neobalantidium* aparece en varios mamíferos, en los que es un endosimbionte intestinal, que a menudo no es patógeno ni sintomático. *N. coli* es el único ciliado (es decir, Ciliophora) conocido como parásito humano. Forma quistes en las heces excretadas y normalmente se transmite por vía fecal-oral. La exquistación se produce en el intestino, donde el trofozoíto ingiere las bacterias mediante fagocitosis. *N. coli* contiene dos núcleos: un macronúcleo grande y un micronúcleo pequeño. La locomoción ciliada supone el movimiento coordinado de filas de estructuras seudopilosas, o cilios.

Stramenopila (antiguamente conocido como *Chromista*): *Blastocystis*

Blastocystis pertenece a Stramenopila en el supergrupo SAR. *Blastocystis* se mantiene independiente sin clasificarse en Stramenopila como un género de comensales o parásitos anaerobios del aparato digestivo de muchos vertebrados y algunos invertebrados. Las células carecen de morfología y tienen un aspecto levaduriforme, si bien se han observado formas ligeramente ameboides. Los restos de la mitocondria retienen un número pequeño de genes y se ha prestado mucha atención a su metabolismo. Los trofozoitos se alimentan de líquidos intestinales y también existe una forma de quiste. El reino Stramenopila fue creado para englobar diversos microorganismos parecidos a plantas, principalmente algas, que fueron originariamente quimeras entre huéspedes eucariotas biflagelados y algas rojas simbióticas que habían perdido sus cloroplastos a lo largo de la evolución, aunque siguen conservando elementos de sus ancestros las algas rojas. Aunque previamente se clasificaban en el reino Fungi o Protozoa, en la actualidad el género *Blastocystis* se engloba con los Stramenopila (filo Bigyra, clase Blastocystea) en función del análisis de la subunidad 18S del ARNr y de otros estudios moleculares.

Animalia (Metazoa)

Dentro del supergrupo Opisthokonta, los parásitos del intestino humano se engloban en los clados Metazoa y Animalia. El clado Animalia engloba todos los microorganismos eucariotas que no son Protozoa, Stramenopila o Fungi. Este capítulo describe dos grupos extensos de microorganismos de gran importancia: los helmintos («gusanos») y los artrópodos (cangrejos, insectos, garrapatas y otros).

Helmintos

Los helmintos son microorganismos multicelulares complejos, alargados y simétricos bilateralmente. Son considerablemente más grandes que los parásitos protozoos y generalmente macroscópicos, con tamaños que varían desde menos de 1 mm a 1 m o más. La superficie externa de algunos gusanos está cubierta por una cutícula protectora, que es acelular y puede ser lisa o poseer espículas, espinas o tubérculos. La cubierta protectora de los gusanos planos se conoce como **tegumento.** A menudo, los helmintos poseen estructuras de anclaje complejas, como ganchos, ventosas, dientes o placas. Estas estructuras suelen localizarse anteriormente y pueden ser de utilidad para clasificar e identificar los microorganismos (v. tabla 67.3). Los helmintos suelen presentar sistemas excretores y nerviosos primitivos. Algunos poseen tractos alimentarios; sin embargo, ninguno cuenta con un sistema circulatorio. Los helmintos de interés para el hombre se dividen en dos grupos de parásitos, los nematodos y los platelmintos.

Nematodos

El clado Nematoda está compuesto por gusanos redondos que poseen cuerpos cilíndricos. Los gusanos redondos presentan sexos separados y cuentan con un sistema digestivo complejo. Los nematodos pueden ser parásitos intestinales o pueden infectar la sangre y los tejidos.

Platelmintos

El clado de los Platyhelminthes está compuesto por gusanos planos que poseen cuerpos aplanados, en forma de hoja o con segmentos que parecen franjas. Los platelmintos pueden subdividirse en trematodos y cestodos.

Los trematodos poseen cuerpos en forma de hoja. La mayoría son hermafroditas, presentan órganos sexuales masculinos y femeninos en un solo microorganismo. Sus sistemas digestivos son incompletos y solo presentan tubos parecidos a sacos. Su ciclo vital es complejo; los caracoles son sus primeros huéspedes intermediarios y otros animales o plantas acuáticas sirven de huéspedes secundarios.

Los cestodos, o tenias, poseen cuerpos compuestos por la sucesión de proglótides o segmentos. Todos son hermafroditas y carecen de sistemas digestivos, de modo que absorben los nutrientes a través de las paredes corporales. Los ciclos vitales de algunos cestodos son simples y directos, mientras que otros son complejos y precisan uno o más huéspedes intermediarios.

Artrópodos

El grupo Arthropoda es el grupo más extenso de animales del clado Animalia. Los artrópodos son microorganismos multicelulares complejos que pueden participar directamente en la producción de enfermedades invasivas o superficiales (infestación) o indirectamente como huéspedes intermediarios y vectores de numerosos agentes infecciosos, incluyendo parásitos protozoos y helmintos (tabla 67.4). Además, el envenenamiento por las mordeduras y picaduras de artrópodos puede producir reacciones adversas en el ser humano, que van desde reacciones de hipersensibilidad y alérgicas locales a *shock* anafiláctico grave y muerte. Existen cuatro categorías principales de artrópodos de interés en medicina humana.

Tabla 67.4

Transmisión y distribución de los parásitos patógenos

Microorganismo	Forma infectiva	Mecanismo de propagación	Distribución
PROTOZOOS INTESTINALES			
Entamoeba histolytica	Quiste/trofozoíto	Indirecto (fecal-oral) Directo (venéreo)	Mundial
Giardia duodenalis/intestinalis	Quiste	Ruta fecal-oral	Mundial
Dientamoeba fragilis	Trofozoíto	Ruta fecal-oral	Mundial
Neobalantidium coli	Quiste	Ruta fecal-oral	Mundial
Cystoisospora belli	Ovoquiste	Ruta fecal-oral	Mundial
Género *Cryptosporidium*	Ovoquiste	Ruta fecal-oral	Mundial
Género *Cyclospora*	Ovoquiste	Ruta fecal-oral	Mundial
PROTOZOOS UROGENITALES			
Trichomonas vaginalis	Trofozoíto	Ruta directa (venérea)	Mundial
PROTOZOOS HEMÁTICOS Y TISULARES			
Naegleria y género *Acanthamoeba*	Quiste/trofozoíto	Inoculación directa, inhalación	Mundial
Género *Plasmodium*	Esporozoíto	Mosquito *Anopheles*	Áreas tropicales y subtropicales
Género *Babesia*	Cuerpo piriforme	Garrapata *Ixodes*	Norteamérica, Europa
Toxoplasma gondii	Ovoquiste y quistes tisulares	Ruta fecal-oral, carnivorismo	Mundial
Género *Leishmania*	Promastigote	Mosca de la arena *Phlebotomus*	Áreas tropicales y subtropicales
Trypanosoma cruzi	Tripomastigote	Mosca redúvida	Continente americano
T. brucei	Tripomastigote	Mosca *tse-tse*	África
NEMATODOS			
Enterobius vermicularis	Huevo	Ruta fecal-oral	Mundial
Ascaris lumbricoides	Huevo	Ruta fecal-oral	Áreas con malas condiciones de salubridad
Género *Toxocara*	Huevo	Ruta fecal-oral	Mundial
Trichuris trichiura	Huevo	Ruta fecal-oral	Mundial
Ancylostoma duodenale	Larva filariforme	Penetración cutánea directa a partir de suelo contaminado	Áreas tropicales y subtropicales
Necator americanus	Larva filariforme	Penetración cutánea directa, autoinfección	Áreas tropicales y subtropicales
Strongyloides stercoralis	Larva filariforme	Penetración cutánea directa, autoinfección	Áreas tropicales y subtropicales
Trichinella spiralis	Larva enquistada en tejidos	Carnivorismo	Mundial
Wuchereria bancrofti	Larva de tercera fase	Mosquito	Áreas tropicales y subtropicales
Brugia malayi	Larva de tercera fase	Mosquito	Áreas tropicales y subtropicales
Loa loa	Larva filariforme	Mosca *Chrysops*	África
Género *Mansonella*	Larva de tercera fase	Ceratopogónidos o moscas negras	África, Centroamérica y Sudamérica
Onchocerca volvulus	Larva de tercera fase	Mosca negra *Simulium*	África, Centroamérica y Sudamérica

Dracunculus medinensis	Larva de tercera fase	Ingesta de *Cyclops* infectados	África, Asia
Dirofilaria immitis	Larva de tercera fase	Mosquito	Japón, Australia, Estados Unidos
TREMATODOS			
Fasciolopsis buski	Metacercaria	Ingesta de metacercarias enquistadas en plantas acuáticas	China, Sudeste Asiático, India
Fasciola hepatica	Metacercaria	Metacercarias en plantas acuáticas	Mundial
Opisthorchis (Clonorchis) sinensis	Metacercaria	Metacercarias enquistadas en pescado de agua dulce	China, Japón, Corea, Vietnam
Paragonimus westermani	Metacercaria	Metacercarias enquistadas en crustáceos de agua dulce	Asia, África, India, Latinoamérica
Género *Schistosoma*	Cercaria	Penetración directa de la piel por cercarias libres en agua	Asia, África, India, Latinoamérica
CESTODOS			
Taenia solium	Cisticercos, proglótides o huevos embrionados	Ingesta de cerdo infectado; ingesta de huevos (cisticercosis)	Países donde se come cerdo: África, Sudeste Asiático, China, Latinoamérica
T. saginata	Cisticercos	Ingesta de cisticercos en la carne	Mundial
Diphyllobothrium latum	Espargano	Ingesta de espárganos en el pescado	Mundial
Echinococcus granulosus	Huevo embrionado	Ingesta de huevos a partir de cánidos infectados	Países que crían ovejas: Europa, Asia, África, Australia, Estados Unidos
E. multilocularis	Huevo embrionado	Ingesta de huevos en animales infectados, ruta fecal-oral	Canadá, norte de Estados Unidos, Europa Central
Hymenolepis nana	Huevo embrionado	Ingesta de huevos, ruta fecal-oral	Mundial
H. diminuta	Cisticercos	Ingesta de larvas de escarabajo infectadas en cereales contaminados	Mundial
Dipylidium caninum	Cisticercoide	Ingesta de pulgas infectadas	Mundial

Miriápodos

Los Myriapoda están compuestos por dos clases con relevancia médica: Chilopoda (ciempiés) y Diplopoda (milpiés). Las mordeduras de algunos ciempiés son venenosas. Los milpiés producen secreciones defensivas tóxicas.

Crustáceos

En los Crustacea se engloban formas acuáticas familiares, como cangrejos de agua dulce o salada, gambas, copépodos y pentastómidos. Algunos de ellos participan como huéspedes intermediarios en los ciclos vitales de varios helmintos intestinales o sanguíneos y tisulares. Los pentastómidos, o gusanos con forma de lengua, son endoparásitos que succionan la sangre de reptiles, pájaros y mamíferos. Los pentastómidos adultos son parásitos blancos y cilíndricos o aplanados que poseen dos regiones corporales distintas: un cefalotórax anterior y un abdomen. Los seres humanos pueden ser huéspedes intermediarios de estos parásitos.

Quelicerados

Dentro de Chelicerata, solamente la clase Arachnida tiene especies de relevancia médica, como ácaros, garrapatas, arañas y escorpiones. A diferencia de los insectos, estos animales carecen de alas o antenas y los adultos poseen cuatro pares de patas, a diferencia de los tres pares de los insectos. De importancia médica son aquellos que sirven de vectores de enfermedades microbianas (ácaros y garrapatas) o los animales venenosos que muerden (arañas) o producen picaduras (escorpiones).

Hexápodos

Las especies de Hexapoda de importancia médica están dentro de la clase Insecta y constan de formas terrestres y acuáticas familiares, como mosquitos, moscas, quironómidos, pulgas, piojos, avispas y hormigas. Tienen alas y antenas y las formas adultas poseen tres pares de patas. De importancia médica son los numerosos insectos que sirven de vectores en las enfermedades microbianas (mosquitos, pulgas, piojos y chinches) o los animales venenosos que producen picaduras (abejas, avispas y hormigas).

Fisiología y replicación

Protozoa

Los requerimientos nutricionales de los parásitos protozoos generalmente son simples y precisan la asimilación de nutrientes orgánicos. Las amebas, los ameboflagelados y otros protozoos llevan a cabo esta asimilación por el primitivo proceso de pinocitosis o fagocitosis de materia soluble o particulada (v. tabla 67.3). El material asimilado es englobado en vacuolas digestivas. Las Metamonada y los ciliados generalmente ingieren alimentos a través de una estructura o zona determinada, el peristoma o el citostoma. Otros parásitos unicelulares asimilan nutrientes mediante difusión simple. El material alimenticio ingerido puede ser retenido en gránulos intracitoplasmáticos o en vacuolas. Las partículas no digeridas y los desechos pueden eliminarse de la célula mediante extrusión del material por la superficie celular. La respiración en la mayoría de los parásitos protozoos se lleva a cabo mediante procesos anaerobios facultativos.

Para asegurar la supervivencia en condiciones ambientales desfavorables o adversas, muchos parásitos protozoos se transforman en un quiste que es menos activo metabólicamente. Este quiste está rodeado por una pared celular externa gruesa capaz de proteger al microorganismo de agresiones físicas y químicas que de otro modo serían letales. La forma de quiste es una parte integral del ciclo vital de muchos parásitos protozoos y facilita la transmisión del microorganismo de huésped a huésped en el ambiente externo (v. tabla 67.4). Los parásitos que no pueden formar quistes dependen de la transmisión directa de huésped a huésped o precisan un artrópodo vector para completar sus ciclos vitales (v. tabla 67.4).

Además de la formación de quistes, muchos parásitos protozoos han desarrollado mecanismos inmunoevasivos complejos que les permiten responder a los ataques del sistema inmunitario del huésped cambiando continuamente sus antígenos de superficie, asegurando de este modo su supervivencia continuada en el interior del huésped. La reproducción entre los protozoos tiene lugar generalmente mediante fisión binaria (merogonia), aunque el ciclo vital de algunos protozoos, como los esporozoos, incluye ciclos de fisión múltiple (esquizogonia), alternando con un período de reproducción sexual (esporogonia o gametogonia).

Animalia (Metazoa)

Helmintos

Los requerimientos nutricionales de los parásitos helmínticos son satisfechos mediante la ingesta activa de líquidos y/o tejidos del huésped, que produce destrucción tisular, o mediante la absorción más pasiva de nutrientes de los líquidos del entorno y del contenido intestinal (v. tabla 67.3). La motilidad muscular de muchos helmintos consume una gran cantidad de energía y los gusanos metabolizan carbohidratos con rapidez. Los nutrientes son almacenados en forma de glucógeno, que se encuentra presente en cantidades elevadas en la mayoría de los helmintos. Similar a la respiración de los protozoos, la respiración de los helmintos es principalmente anaerobia, aunque las formas larvarias pueden precisar oxígeno.

Una proporción importante de los requerimientos energéticos de los helmintos es consumida en los procesos reproductivos. Muchos gusanos son muy prolíficos; producen hasta 200.000 descendientes cada día. Por lo general, los parásitos helmínticos depositan huevos (ovíparos), aunque algunas especies pueden reproducirse albergando embriones (vivíparos). Las larvas resultantes son siempre morfológicamente distintas a los parásitos adultos y experimentan varias etapas de desarrollo o mudas antes de alcanzar la forma adulta.

La principal barrera protectora de la mayoría de los helmintos es su capa externa resistente (cutícula o tegumento). Los gusanos también pueden secretar enzimas que destruyen las células del huésped y neutralizan los mecanismos de defensa celulares e inmunológicos. Al igual que los parásitos protozoos, algunos helmintos poseen la capacidad de alterar las propiedades antigénicas de sus superficies externas y, por tanto, de eludir la respuesta inmunitaria del huésped. Esto se consigue en parte incorporando los antígenos del huésped en su capa cuticular externa. De este modo, el gusano evita el reconocimiento inmunológico y en algunas enfermedades (p. ej., la esquistosomiasis) permite al parásito sobrevivir en el interior del huésped durante décadas.

Artrópodos

Los artrópodos poseen cuerpos segmentados, pares de apéndices articulados y sistemas nerviosos y digestivos bien desarrollados. Presentan sexos separados. La respiración de las formas acuáticas se realiza mediante branquias y la de las formas terrestres mediante estructuras corporales tubulares. Todos poseen una cobertura dura de quitina a modo de exoesqueleto.

Resumen

El conocimiento por parte de los médicos de las enfermedades parasitarias es indudablemente más importante en la actualidad que en cualquier momento de la historia de la práctica médica. Los médicos deben estar preparados hoy en día para informar a los pacientes acerca de las medidas de protección frente al paludismo y los riesgos de beber agua y comer frutas y verduras frescas en áreas remotas a las que tienen pensado viajar. Con este conocimiento de las enfermedades parasitarias, el médico también puede evaluar los signos, los síntomas y los períodos de incubación en los viajeros que vuelven, establecer un diagnóstico y comenzar el tratamiento en un paciente con una posible enfermedad parasitaria. También se deben conocer y tener en cuenta los riesgos de las enfermedades parasitarias en los pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Una formación adecuada acerca de las enfermedades parasitarias en el currículum médico no puede dejar de destacarse como un requisito fundamental para los médicos que han de atender a personas que viajan a países extranjeros y a poblaciones de refugiados. Muchos de los parásitos importantes responsables de las enfermedades en el ser humano son transmitidos por artrópodos vectores o se adquieren por el consumo de alimentos o agua contaminados. Los diversos modos de transmisión y distribución de las enfermedades parasitarias se presentan en detalle en los siguientes capítulos; los datos de la tabla 67.4 se exponen a modo de resumen.

Bibliografía

Adl MS, et al. The revised classification of eukaryotes. *J Eukaryotic Microbiol*. 2012;59(5):429–493.
Cox FEG. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:595–612.
Cox FEG. Taxonomy and classification of human parasitic protozoa and helminths. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. Sixth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2016.
Herricks JR, et al. The global burden of disease study 2013: what does it mean for the NTDs? PLoS. *Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005424.
Hoetz PJ, Molyneux DH, Fenwick A, et al. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med*. 2007;357:1018–1027.
Hollingsworth TD. Counting down the 2020 goals for 9 neglected tropical diseases: what have we learned from quantitative analysis and transmission modeling? Clin. *Infect Dis*. 2018;66(Suppl. 4):S237–S244.
John DT, Petri Jr WA. *Markell and Voge's Medical Parasitology*. Ninth ed. St Louis: Saunders; 2006.
Jorgensen JH, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Preguntas

1. ¿Cómo se adaptan los protozoos a las condiciones ambientales adversas?
2. ¿Qué forma morfológica es importante en la transmisión de los protozoos de huésped a huésped?
3. ¿Cómo evitan los helmintos, como los esquistosomas, la respuesta inmunitaria del huésped?
4. ¿Cómo causan los artrópodos enfermedades en el ser humano?

68: Patogenia de los parásitos

Dada la amplia diversidad que existe entre los parásitos humanos no es sorprendente que la patogenia de las enfermedades producidas por protozoos o helmintos sea muy variable. Aunque los diversos parásitos humanos muestran un extenso abanico de mecanismos patógenos directos, en la mayoría de las ocasiones los propios microorganismos no son altamente virulentos y/o son incapaces de replicarse en el interior del huésped. De este modo, la gravedad de la enfermedad provocada por numerosos parásitos se encuentra relacionada con la dosis infecciosa y la cifra de microorganismos adquirida a lo largo del tiempo. A diferencia de numerosas infecciones bacterianas y víricas, las parasitosis son, con frecuencia, crónicas, y se prolongan a lo largo de meses a años. Las exposiciones repetidas conducen a la acumulación de una carga cada vez mayor de parásitos. Cuando la infección por un microorganismo concreto se asocia a una potente respuesta inmunitaria, existe de forma indudable una considerable contribución inmunopatológica en las manifestaciones de la enfermedad atribuidas a la infección.

Los factores importantes asociados a la patogenicidad de los parásitos se enumeran en el cuadro 68.1. Los parásitos son casi siempre exógenos al huésped humano y, por este motivo, deben entrar en el organismo mediante ingesta o penetración directa a través de las barreras anatómicas. El tamaño del inóculo y la duración de la exposición ejercen una importante influencia sobre el potencial de un microorganismo para causar la enfermedad; del mismo modo, la vía de exposición es clave para la mayoría de los microorganismos. Por ejemplo, las cepas patógenas de *Entamoeba histolytica* probablemente no provocarán enfermedad cuando exista una exposición directa sobre la piel intacta, pero pueden causar una disentería grave tras su ingesta por vía oral. Numerosos parásitos presentan medios autodirigidos de invasión del huésped humano. Una vez que se ha producido la invasión, los parásitos se unen a células u órganos específicos del huésped, eluden los mecanismos de detección inmunitaria, se replican (la mayoría de los protozoos y algunos helmintos), producen sustancias tóxicas que destruyen tejidos y provocan una enfermedad secundaria a la propia respuesta inmunitaria del huésped (v. cuadro 68.1). Además, ciertos parásitos obstruyen y lesionan físicamente órganos y tejidos debido solamente a su tamaño. En este capítulo se exponen los factores que son importantes para la patogenicidad de los parásitos y se proporcionan ejemplos de microorganismos y procesos patológicos relacionados con cada uno de estos factores.

Cuadro 68.1 Factores asociados a la patogenicidad parasitaria

- Exposición y dosis infecciosa
- Penetración de barreras anatómicas
- Unión
- Replicación
- Lesión tisular y celular
- Alteración, elusión e inactivación de las defensas del huésped

Exposición y entrada

Aunque numerosas enfermedades infecciosas están provocadas por microorganismos **endógenos** que forman parte de la flora normal del huésped humano, no sucede así en la mayoría de las enfermedades causadas por parásitos como los protozoos y los helmintos. Estos microorganismos se adquieren casi siempre a partir de una fuente **exógena** y, de este modo, han desarrollado numerosos métodos para penetrar en el organismo del huésped. Las vías más frecuentes de entrada son la ingesta por vía oral o la penetración directa a través de la piel u otras superficies (tabla 68.1). La transmisión de las enfermedades parasitarias se encuentra frecuentemente facilitada por la contaminación del entorno con desechos animales y humanos. Este aspecto es ampliamente aplicable a los trastornos que se transmiten mediante la vía fecal-oral, aunque también a las infecciones por helmintos, como la uncinariasis y la estrongiloidiasis, que dependen de la penetración de la piel por las larvas.

Tabla 68.1

Vías de entrada de los parásitos

Vía	Ejemplos
Ingesta	Género *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, género *Cryptosporidium*, cestodos, nematodos
Penetración directa	
Picadura de artrópodos	Paludismo, género *Babesia*, filaria, género *Leishmania*, tripanosomas
Penetración transplacentaria	*Toxoplasma gondii*
Penetración directa del microorganismo	Anquilostoma duodenal, género *Strongyloides*, esquistosomas

Numerosas enfermedades parasitarias se adquieren por la picadura de **artrópodos** vectores. La transmisión de la enfermedad por esta vía es extraordinariamente eficaz, como pone de manifiesto la amplia distribución de enfermedades como el paludismo, la tripanosomiasis y la filariasis. La tabla 68.1 enumera diversos parásitos y sus vías de entrada. Esta recopilación no debe considerarse exhaustiva; más bien, la lista proporciona ejemplos de algunos de los parásitos más frecuentes y los medios por los que penetran en el organismo humano.

Los factores adicionales que determinan el resultado de la interacción entre el huésped y el parásito son la vía de **exposición** y el tamaño del **inóculo.** La mayoría de los parásitos humanos presentan un abanico limitado de órganos o tejidos en los que pueden replicarse o sobrevivir. Por ejemplo, el simple contacto cutáneo con la mayoría de los protozoos intestinales no provoca enfermedad; así, estos microorganismos deben ser ingeridos para que se inicie el proceso. Además, es necesaria una cantidad mínima de microorganismos para establecer la infección. Aunque ciertas enfermedades parasitarias pueden adquirirse mediante la ingesta o la inoculación de un pequeño número de microorganismos, normalmente se precisa un inóculo de mayor tamaño. Mientras que un individuo puede contraer el paludismo por la simple picadura de un mosquito hembra infectado, normalmente se precisan inóculos mayores para producir enfermedades como la amebiasis en el ser humano.

Adhesión y replicación

La mayoría de las infecciones se inician mediante la unión del microorganismo a los tejidos del huésped, seguida de la replicación para establecer la colonización. El ciclo vital de un parásito se basa en los **tropismos tisulares** y de especie, lo que determina los tejidos u órganos del huésped en los que el parásito puede sobrevivir. La unión del parásito a las células o tejidos del huésped puede ser relativamente inespecífica, puede estar mediada por partes de la boca mecánicas o implicadas en las picaduras o puede darse a través de la interacción de estructuras de la superficie del parásito conocidas como **adhesinas** y los receptores glucoproteicos o glucolípidos presentes en algunos tipos celulares, aunque no en otros. Entre las estructuras de superficie específicas que facilitan la adhesión del parásito figuran ciertas **glucoproteínas** de superficie, como las glicoforinas A y B, los receptores del complemento, los componentes adsorbidos de la cascada del complemento, la fibronectina y los conjugados de *N*-acetilglucosamina. En la tabla 68.2 se muestran ejemplos de algunos de los mecanismos de adherencia identificados en los parásitos humanos.

Tabla 68.2

Ejemplos de mecanismos de adherencia de los parásitos

Microorganismo	Enfermedad	Diana	Mecanismo de unión y receptor
Plasmodium vivax	Paludismo	Eritrocito	Merozoíto (unión no mediada por el complemento), antígeno Duffy
P. falciparum	Paludismo	Eritrocito	Merozoíto y glicoforinas A y B
Género *Babesia*	Babesiosis	Eritrocito	Receptor mediado por el complemento C3b
Giardia duodenalis	Diarrea	Epitelio duodenal y yeyunal	Succión mecánica; microtúbulos y unión mediada por lectina
Entamoeba histolytica	Disentería	Epitelio colónico	Conjugados de lectina y *N*-acetilglucosamina
Trypanosoma cruzi	Enfermedad de Chagas	Fibroblasto	Penetrina, fibronectina y receptor de la fibronectina
Leishmania major	Leishmaniasis	Macrófago	C3bi y CR3 adsorbidos
L. mexicana	Leishmaniasis	Macrófago	Glucoproteína de superficie (gp63) y CR2
Necator americanus *Ancylostoma duodenale*	Anquilostomiasis	Epitelio intestinal	Partes de la boca mecánicas o implicadas en las picaduras

E. histolytica es un buen modelo sobre la importancia de las **adhesinas** en la virulencia. La patogenia de la amebiasis invasiva depende de la adhesión de las amebas a la capa mucosa del colon, la unión del parásito al epitelio colónico y su lisis, así como de la presencia de células inflamatorias agudas y la resistencia de los trofozoítos amebianos frente a los mecanismos inmunitarios celulares o humorales de defensa del huésped. La adhesión amebiana a mucinas colónicas, células epiteliales y leucocitos se encuentra mediada por una lectina de superficie inhibida por la galactosa o por la *N*-acetil-D-galactosamina. La unión de la lectina de adherencia inhibida por la galactosa a carbohidratos presentes en la superficie de las células del huésped es necesaria para que los trofozoítos de *E. histolytica* ejerzan su actividad citolítica. La presencia de la lectina de adherencia inhibida por la galactosa es una característica que distingue las cepas de *E. histolytica* patógenas de las no patógenas.

Se han asociado diversos mecanismos de unión a infecciones específicas. Por ejemplo, el **antígeno del grupo sanguíneo Duffy** actúa como un sitio de unión para *Plasmodium vivax*. Los eritrocitos de la mayoría de las personas de África Occidental, a diferencia de los europeos, carecen del antígeno Duffy. De esta forma, el paludismo que provoca *P. vivax* es casi desconocido en África Occidental. Debe señalarse, sin embargo, que se ha descrito paludismo clínico por *P. vivax* en personas que carecen del antígeno Duffy en Madagascar. Todavía no se han identificado las moléculas del parásito y del huésped que permiten esta invasión de los eritrocitos humanos independiente del antígeno Duffy.

Las estructuras físicas de los parásitos pueden interaccionar con las moléculas de adhesión para promover la unión a las células del huésped. *Giardia duodenalis* (previamente *intestinalis/lamblia*) es un parásito protozoario que utiliza un disco ventral para unirse al epitelio intestinal mediante un agarre o un mecanismo de succión. Las fuerzas contráctiles y/o de aspiración generadas por el disco ventral, que es una estructura de base microtubular singular, pueden desempeñar un papel dominante en la unión. La unión molecular y/o la adhesión probablemente actúen como un mecanismo secundario que facilita el reconocimiento de la orientación más sutil de la célula del parásito para la unión. Esta interacción de lectina proporciona la orientación correcta durante la unión y puede contribuir a la especificidad celular.

Tras su unión a la célula o al tipo tisular específicos, el parásito puede llevar a cabo la replicación como siguiente paso para establecer la infección. La mayoría de los parásitos protozoarios se replican de forma intracelular o extracelular en el huésped humano, mientras que generalmente no se observa replicación en los helmintos capaces de establecer una infección en el ser humano.

La temperatura puede desempeñar igualmente un destacado papel en la capacidad de los parásitos para infectar a un huésped y provocar una enfermedad. Este aspecto se ilustra bien en el género *Leishmania*. *L. donovani* se replica adecuadamente a 37 °C y provoca la leishmaniasis visceral que afecta a la médula ósea, el hígado y el bazo. Por el contrario, *L. tropica* crece satisfactoriamente a temperaturas de 25-30 °C, pero lo hace con dificultad a 37 °C, y provoca una infección cutánea de la piel sin afectación de órganos más profundos.

Lesiones celulares y tisulares

Aunque ciertos microorganismos pueden provocar enfermedad mediante la multiplicación localizada y la elaboración de potentes **toxinas** microbianas, la mayoría de los parásitos inician el proceso de la enfermedad con la invasión de los tejidos normalmente estériles y su ulterior replicación y destrucción. En general, no se conoce ningún caso de producción de toxinas con potencias comparables a las de las toxinas bacterianas clásicas, como la toxina del carbunco y la toxina botulínica, por parte de los protozoos y los helmintos; sin embargo, las parasitosis pueden establecerse mediante la elaboración de productos tóxicos, lesiones tisulares mecánicas y reacciones inmunopatológicas (tabla 68.3).

Tabla 68.3

Algunos mecanismos patológicos en las enfermedades parasitarias

Mecanismo	Ejemplos
PRODUCTOS TÓXICOS DEL PARÁSITO	
Enzimas hidrolíticas, proteinasas, colagenasa, elastasa	Esquistosomas (cercarias), género *Strongyloides*, anquilostoma duodenal, *Entamoeba histolytica*, tripanosomas africanos, *Plasmodium falciparum*
Ionóforos amebianos	*E. histolytica*
Endotoxinas	Tripanosomas africanos, *P. falciparum*
Catabolitos indoles	Tripanosomas
LESIÓN TISULAR MECÁNICA	
Bloqueo de órganos internos	Género *Ascaris*, tenias, esquistosomas, filaria
Atrofia por presión	Género *Echinococcus*, género *Cysticercus*
Migración a través de los tejidos	Larvas de helmintos
INMUNOPATOLOGÍA	
Hipersensibilidad	Véase la tabla 68.4
Autoinmunidad	Véase la tabla 68.4
Enteropatías con pérdida de proteínas	Anquilostoma duodenal, tenia, género *Giardia*, género *Strongyloides*
Cambios metaplásicos	Género *Opisthorchis* (gusanos trematodos hepáticos), esquistosomas

Numerosos autores han sugerido que los productos tóxicos elaborados por los parásitos protozoarios originan al menos ciertos aspectos de su patología (v. tabla 68.3). Pueden secretar **proteasas** y **fosfolipasas,** que se liberan como consecuencia de la destrucción de los parásitos. Estas enzimas pueden provocar la destrucción de las células del huésped, respuestas inflamatorias y una elevada patología tisular. Por ejemplo, el parásito intestinal *E. histolytica* sintetiza proteinasas que pueden degradar la membrana basal epitelial y las proteínas de anclaje celular con el fin de disgregar las capas celulares del epitelio. Además, la ameba produce fosfolipasas y una proteína parecida a los ionóforos que lisa los neutrófilos del huésped, y provoca la liberación de los constituyentes de los neutrófilos que son tóxicos para los tejidos del huésped. La expresión de ciertas proteinasas aumenta de forma relativa la virulencia de la cepa de *E. histolytica*. A diferencia de los parásitos protozoarios, muchas de las consecuencias patógenas de las infecciones por helmintos se relacionan con el tamaño, la movilidad y la longevidad de los parásitos. El huésped se encuentra expuesto a una lesión a largo plazo y a una estimulación inmunitaria, así como a las consecuencias físicas de la presencia de cuerpos extraños de gran tamaño. Las formas más obvias de lesión directa por parte de parásitos helmínticos son las procedentes de la obstrucción mecánica de los órganos internos o de los efectos de la presión ejercida por los parásitos en proceso de crecimiento. Los grandes microorganismos adultos de la especie *Ascaris* pueden obstruir físicamente el intestino y los conductos biliares, y el bloqueo del flujo linfático, que conduce a elefantiasis, se asocia a la presencia de microorganismos adultos de la especie *Wuchereria* en el sistema linfático. Ciertas manifestaciones neurológicas de la cisticercosis se deben a la presión ejercida por la lenta expansión de los quistes larvarios de *Taenia solium* en el sistema nervioso central (SNC) y los ojos. La migración de los helmintos (normalmente, las formas larvarias) a través de tejidos orgánicos como la piel, los pulmones, el hígado, el intestino, los ojos y el SNC puede ocasionar lesiones directas a los tejidos e iniciar reacciones de hipersensibilidad.

Como sucede con numerosos agentes infecciosos, las manifestaciones de las parasitosis no solo están causadas por la lesión mecánica o química de los tejidos producida por el parásito, sino también por las respuestas del huésped frente a la presencia del parásito. La hipersensibilidad celular se observa en la enfermedad helmíntica y en la protozoaria (tabla 68.4). Durante una parasitosis, los productos de las células del huésped, como las citocinas y las linfocinas, son liberados desde las células activadas. Estos mediadores influyen en el comportamiento de otras células y pueden contribuir directamente a la patogenia de las parasitosis. Las **reacciones inmunopatológicas** van desde reacciones anafilácticas agudas hasta reacciones de hipersensibilidad retardada mediadas por células (v. tabla 68.4). Debido a que muchos parásitos tienen una vida prolongada, numerosos cambios inflamatorios se convierten en irreversibles y originan cambios funcionales en los tejidos. Como ejemplos de este fenómeno figuran la hiperplasia de los conductos biliares derivada de la presencia de gusanos trematodos hepáticos y la fibrosis extensa que conduce a la disfunción hepática y genitourinaria habitual en la esquistosomiasis crónica. La migración de las larvas de helmintos a través de tejidos como la piel, los pulmones, el intestino, el hígado, el SNC y los ojos produce cambios inflamatorios de origen inmunitario en estas estructuras. Finalmente, las alteraciones inflamatorias crónicas que se dan alrededor de parásitos como *Opisthorchis (Clonorchis) sinensis* y *Schistosoma haematobium* se han relacionado con la inducción de modificaciones carcinomatosas en los conductos biliares y en la vejiga urinaria, respectivamente.

Tabla 68.4

Reacciones inmunopatológicas a las parasitosis

Reacción	Mecanismo	Resultado	Ejemplo
Tipo 1: anafiláctica	Antígeno + anticuerpo inmunoglobulina E unidos a la mayoría las de células: liberación de histaminas	*Shock* anafiláctico, broncoespasmo, inflamación local	Infección por helmintos, tripanosomiasis africana
Tipo 2: citotóxica	Anticuerpo + antígeno en la superficie celular: activación del complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	Lisis de células portadoras de antígenos microbianos	Infección por *Trypanosoma cruzi*
Tipo 3: inmunocomplejos	Complejo anticuerpo + antígeno extracelular	Inflamación y lesión tisular; depósito de inmunocomplejos en los glomérulos renales, articulaciones, vasos sanguíneos cutáneos, cerebro; glomerulonefritis y vasculitis	Paludismo, esquistosomiasis, tripanosomiasis
Tipo 4: mediada por células (retardada)	Reacción de linfocitos T sensibilizados con el antígeno, liberación de linfocinas, desencadenamiento de citotoxicidad	Inflamación, acumulación de células mononucleares, activación de los macrófagos Lesión tisular	Leishmaniasis, esquistosomiasis, tripanosomiasis

Modificada de *Mims'* C., et al., 1995. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease,* fourth ed. Academic, London.

Rotura, evasión e inactivación de las defensas del huésped

Aunque los procesos de destrucción celular y tisular son con frecuencia suficientes para iniciar la enfermedad clínica, el parásito debe ser capaz de evadir el sistema inmunitario de defensa del huésped para que se mantenga el proceso patológico. Al igual que otros microorganismos, los parásitos desencadenan respuestas inmunitarias humorales y celulares; sin embargo, los parásitos son particularmente expertos en interferir en estos mecanismos de defensa o evitarlos (tabla 68.5).

Tabla 68.5

Interferencia microbiana o elusión de las defensas inmunológicas

Tipo de interferencia o elusión	Mecanismo	Ejemplos
Variación antigénica	Variación de los antígenos de superficie en el interior del huésped	Tripanosomas africanos, género *Plasmodium*, género *Babesia*, género *Giardia*
Mimetismo molecular	Antígenos microbianos que simulan los antígenos del huésped, lo que conduce a una escasa respuesta de anticuerpos	Género *Plasmodium*, tripanosomas, esquistosomas
Ocultación del sitio antigénico (enmascaramiento)	Adquisición del recubrimiento de las moléculas del huésped	Quiste hidatídico, filaria, esquistosomas, tripanosomas
Localización intracelular	Incapacidad para exponer el antígeno microbiano sobre la superficie de las células del huésped	Género *Plasmodium* (eritrocitos), tripanosomas, género *Leishmania*, género *Toxoplasma*
	Inhibición de la fusión fagolisosómica	Género *Toxoplasma*
	Salida del fagosoma al citoplasma con la subsiguiente replicación	Género *Leishmania, Trypanosoma cruzi*
Inmunodepresión	Supresión de las respuestas celulares B y T específicas de los parásitos	Tripanosomas, género *Plasmodium*
	Degradación de las inmunoglobulinas	Esquistosomas

Los microorganismos pueden modificar la expresión antigénica, como se observa en los tripanosomas africanos. La rápida variación de la expresión de los antígenos en los glucocálices de estos microorganismos tiene lugar cada vez que el huésped muestra una nueva respuesta humoral. Se han observado cambios similares en las especies de *Plasmodium, Babesia* y *Giardia*. Algunos microorganismos pueden producir antígenos que imitan a los antígenos del huésped **(mimetismo)** o adquieren moléculas del huésped que ocultan el lugar antigénico **(enmascaramiento)**, evitando su reconocimiento por el sistema inmunitario del huésped.

Numerosos parásitos protozoarios eluden la respuesta inmunitaria al adoptar una localización intracelular en el huésped. Los microorganismos que residen en los macrófagos han desarrollado una diversidad de mecanismos para evitar la muerte intracelular. Entre ellos se encuentran la prevención de la fusión por fagolisosomas, la resistencia a la destrucción por exposición a las enzimas lisosómicas y la «fuga» de las células fagocitadas del fagosoma hacia el citoplasma con la posterior replicación del microorganismo (v. tabla 68.5).

Con frecuencia se da una inmunodepresión del huésped durante la evolución de las parasitosis. La inmunodepresión puede ser específica del parásito o generalizada, lo que implica una respuesta a diversos antígenos parasitarios y no parasitarios. Como mecanismos responsables de esta situación se han propuesto la sobrecarga antigénica, la competitividad antigénica, la inducción de células supresoras y la producción de factores supresores específicos de los linfocitos. Ciertos helmintos, como *Schistosoma mansoni*, pueden sintetizar también proteinasas capaces de degradar las inmunoglobulinas.

Finalmente, cada vez es más evidente que el microbioma del huésped puede desempeñar un papel distinto en la patogenia de las infecciones parasitarias. Esto ha sido especialmente así para el microbioma intestinal y para parásitos entéricos, como *E. histolytica* y los géneros *Giardia* y *Cryptosporidium*.

Bibliografía

Anstey NM, et al. The pathophysiology of vivax malaria. *Trends Parasitol*. 2009;25:220–227.

Boyett D, et al. Wormholes in host defense: how helminths manipulate host tissues to survive and reproduce. *PLoS Pathogens*. 2014;10:e1004014.

Certad G, et al. Pathogenic mechanisms of cryptosporidium and giardia. *Trends Parasitol*. 2017;33:561–576.

Choi BI, et al. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:540–552.

Cunningham MW, Fujinami RS. *Molecular Mimicry, Microbes, and Autoimmunity*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2000.

Girones N, Cuervo H, Fresno M. Trypanosoma Cruzi-Induced Molecular Mimicry and Chagas Disease. In: Curr Top Microbiol Inmunol., vol. 296. Berlin: Springer-Verlag; 2005.

Graczyk TK, Knight R, Tamang L. Mechanical transmission of human protozoan parasites by insects. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:128–132.

Leggett HC, et al. Mechanisms of pathogenesis, infective dose and virulence in human parasites. *PLoS Pathogens*. 2012;8:e1002512.

Yoshida N, et al. Invasion mechanisms among emerging food-borne protozoan parasites. *Trends Parasitol*. 2011;27:459–466.

Zambrano-Villa S, et al. How protozoan parasites evade the immune response. *Trends Parasitol*. 2002;18:272–278.

Preguntas

1. ¿Cuáles son las formas más frecuentes de entrada de los parásitos en el huésped humano?
2. Enumere dos factores que determinen el resultado de la interacción entre el parásito y el huésped.
3. Cite un ejemplo de una adhesina que esté relacionada directamente con la virulencia de un parásito.
4. Enumere tres mecanismos patológicos que se consideren importantes en las enfermedades parasitarias.
5. ¿Cómo pueden resistir los parásitos la acción inmunitaria? Cite al menos un ejemplo de cada mecanismo.
6. Enumere los cuatro tipos de reacciones inmunopatológicas que se producen en las enfermedades parasitarias y aporte ejemplos de cada una de ellas.

69: Papel de los parásitos en la enfermedad

Este capítulo ofrece un resumen de los parásitos (protozoos y helmintos) asociados con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano. A pesar de que muchos parásitos están vinculados a un único sistema orgánico (p. ej., tubo digestivo) y, en consecuencia, originan un proceso patológico que afecta a dicho sistema, algunas de las manifestaciones más espectaculares de las parasitosis se producen cuando el parásito abandona su localización «normal» en el cuerpo humano. Además, varios parásitos diferentes pueden originar un síndrome patológico semejante. El abordaje terapéutico frente a una parasitosis determinada puede variar en gran medida en función del agente etiológico, y un gran número de tratamientos antiparasitarios son relativamente tóxicos. Por dicho motivo, es conveniente elaborar un diagnóstico diferencial que englobe los parásitos implicados con una probabilidad mayor en el cuadro con el fin de orientar tanto el diagnóstico como el tratamiento.

La evolución y el pronóstico de una infección parasitaria dependen con frecuencia de factores distintos de la virulencia innata del microorganismo. Con el fin de determinar la posibilidad de una parasitosis, el significado de cualquier dato microbiológico, la necesidad de administrar un tratamiento y el fármaco que debe emplearse, es preciso tener en cuenta numerosos factores, como los antecedentes de exposición (p. ej., viaje a un área endémica), la posible dosis infecciosa y/o carga del microorganismo, la utilización de medidas profilácticas (p. ej., profilaxis frente al paludismo) y el estado inmunológico del huésped, ya que tanto el desarrollo como el pronóstico de una parasitosis dependen frecuentemente de factores distintos de la virulencia innata del microorganismo etiológico. La presentación de una parasitosis dada puede ser bastante diferente en un viajero no inmunizado que visita una región endémica que en un residente semiinmunizado en la misma región. Las estrategias terapéuticas y profilácticas también difieren en cada caso.

Este capítulo ofrece un amplio listado de los diversos parásitos asociados con frecuencia a infecciones en localizaciones corporales específicas y/o manifestaciones clínicas específicas (tabla 69.1). Se pretende que esta información, junto con la tabla 70.1, resulte de utilidad en el diagnóstico diferencial y en la selección de las muestras clínicas que con mayor probabilidad permitirán elaborar un diagnóstico etiológico específico. Otros factores que podrían revestir una cierta importancia en la determinación de la frecuencia relativa con que algunos parásitos producen enfermedad (p. ej., antecedentes de viajes y de exposición, presentaciones clínicas específicas) se recogen en otros capítulos de esta obra o en los textos de referencia más completos citados en este u otros capítulos.

Tabla 69.1

Resumen de parásitos asociados a enfermedad en el ser humano

Sistema afectado y enfermedad	Patógenos
SANGRE	
Paludismo	*Plasmodium falciparum, P. knowlesi, P. malariae, P. ovale, P. vivax*
Babesiosis	Género *Babesia*
Filariasis	*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi,* género *Mansonella, Loa loa*
MÉDULA ÓSEA	
Leishmaniasis	*Leishmania donovani, L. tropica*
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Meningoencefalitis	*Naegleria fowleri, Trypanosoma brucei gambiense, T. b. rhodesiense, T. cruzi, Toxoplasma gondii*
Encefalitis granulomatosa	Género *Acanthamoeba, Balamuthia mandrillaris*
Lesiones tipo masa Absceso cerebral	*T. gondii, Taenia solium, Schistosoma japonicum,* género *Acanthamoeba, B. mandrillaris*
Meningitis eosinófila Paludismo cerebral	*Angiostrongylus cantonensis,* género *Toxocara, Baylisascaris* (larva migratoria neural), *P. falciparum*
Paragonimiasis cerebral	*Paragonimus westermani*
OJO	
Queratitis	Género *Acanthamoeba, Onchocerca volvulus*
Coriorretinitis Conjuntivitis	*T. gondii, O. volvulus, L. loa*
Cisticercosis ocular (lesión tipo masa)	*T. solium*
Toxocariasis	Género *Toxocara* (larva migratoria ocular; remeda el retinoblastoma)

TUBO DIGESTIVO	
Prurito anal	*Enterobius vermicularis*
Colitis	*Entamoeba histolytica, Neobalantidium coli*
Diarrea/disentería	*E. histolytica, Giardia duodenalis (intestinalis), Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli, Schistosoma mansoni, Strongyloides stercoralis, Trichuris trichiura*
Megacolon tóxico	*T. cruzi*
Obstrucción Perforación	*Ascaris lumbricoides, Fasciolopsis buski*
Prolapso rectal	*T. trichiura*
HÍGADO, BAZO	
Absceso	*E. histolytica, Fasciola hepatica*
Hepatitis	*T. gondii*
Obstrucción biliar	*A. lumbricoides, F. hepatica, Opisthorchis (Clonorchis) sinensis*
Cirrosis/hepatoesplenomegalia	*L. donovani, L. tropica, Toxocara canis* y *T. cati* (larva migratoria visceral), *S. mansoni, S. japonicum*
Lesiones tipo masa	*T. solium, Echinococcus granulosus, E. multilocularis*
CORAZÓN	
Miocarditis	*T. gondii, T. cruzi*
Megacardia/obstrucción cardíaca completa	*T. cruzi*
PULMÓN	
Absceso	*E. histolytica, P. westermani*
Nódulo/masa	*Dirofilaria immitis, E. granulosus, E. multilocularis*
Neumonitis	*A. lumbricoides, S. stercoralis,* género *Toxocara, P. westermani, T. gondii, Ancylostoma brasiliense*
SISTEMA LINFÁTICO	
Linfedema	*W. bancrofti, B. malayi,* otras filarias
Linfadenopatía	*T. gondii,* tripanosomas
MÚSCULO	
Miositis generalizada	*Trichinella spiralis, Sarcocystis lindemanni,* género *Toxocara*
Miocarditis	*T. spiralis, T. cruzi,* género *Toxocara*
PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO	
Lesión ulcerativa	Género *Leishmania, Dracunculus medinensis*
Nódulo/tumefacciones	*O. volvulus, L. loa, T. cruzi,* género *Acanthamoeba,* género *Toxocara*
Exantema/vesículas	*T. gondii, A. brasiliense,* otros gusanos migradores, esquistosomas (dermatitis por cercarias)
SISTÉMICO	
Diseminación general y disfunción multiorgánica	*P. falciparum, T. gondii, L. donovani, T. cruzi,* género *Toxocara, S. stercoralis, T. spiralis*
Deficiencia de hierro, anemia	Anquilostomiasis *(A. duodenale, Necator americanus)*
Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B_{12})	*Diphyllobothrium latum*

Bibliografía

Cohen J, Powderly WG, Opal SM. *Infectious Diseases*. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2016.
Farrar J, et al. *Manson's Tropical Diseases*. Twenty-third ed. London: Elsevier Science; 2015.
Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. Sixth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2016.
John DT, Petri Jr WA. *Markell and Voge's Medical Parasitology*. Ninth ed. St Louis: Saunders; 2009.
Procop GW, Pritt BS. *Pathology of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2015.

70: Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis

El diagnóstico de las parasitosis puede ser muy difícil, principalmente en un marco no endémico. Las manifestaciones clínicas de las parasitosis rara vez son lo suficientemente específicas para que el médico considere la posibilidad de estos procesos, y las pruebas habituales de laboratorio pocas veces resultan de utilidad. Aunque la eosinofilia periférica se encuentra ampliamente reconocida como un indicador útil de parasitosis, este fenómeno es únicamente característico de la infección por helmintos e, incluso en estos casos, con frecuencia está ausente. Por estos motivos, el médico debe mantener un elevado índice de sospecha y ha de basarse en unos antecedentes detallados de viajes, ingesta de alimentos, transfusiones y características socioeconómicas para sospechar la posibilidad de una parasitosis. El diagnóstico adecuado requiere que: 1) el médico considere la posibilidad de la parasitosis y comunique dicha posibilidad al laboratorio diagnóstico; 2) se obtengan las muestras apropiadas y se trasladen al laboratorio dentro del tiempo adecuado; 3) el laboratorio realice, de forma competente, los procedimientos apropiados para la recuperación e identificación del agente etiológico; 4) los resultados de las pruebas de laboratorio se comuniquen de forma eficaz al médico, y 5) los resultados sean interpretados de forma correcta por el médico y aplicados para el tratamiento adecuado del paciente. Además, para la mayoría de las enfermedades parasitarias, la selección de la prueba adecuada y su interpretación se basan en la comprensión del **ciclo vital** del parásito y de la **patogenia** del proceso de la enfermedad en el ser humano.

Se han descrito numerosos métodos para el diagnóstico de las parasitosis (cuadro 70.1). Algunos de ellos son útiles para detectar una amplia variedad de parásitos, mientras que otros lo son particularmente solo para uno o para un reducido número de parásitos. Aunque el elemento clave de la microbiología clínica diagnóstica es el aislamiento del agente patógeno etiológico en el cultivo, el diagnóstico de las parasitosis se elabora casi exclusivamente a partir de la demostración morfológica (normalmente microscópica) de la presencia de los parásitos en el material clínico. Ocasionalmente, la detección de una respuesta humoral específica (diagnóstico serológico) ayuda a establecer el diagnóstico. La detección de los antígenos del parásito en suero, orina o heces proporciona actualmente un rápido y sensible medio de diagnóstico de la infección por ciertos microorganismos; el desarrollo de análisis basados en sondas de ácidos nucleicos ha demostrado que son medios excelentes para detectar e identificar parásitos en muestras biológicas como la sangre, las heces, la orina, el esputo y las biopsias tisulares obtenidas a partir de pacientes infectados. En general, es más conveniente para el laboratorio ofrecer un número limitado de pruebas efectuadas de forma competente que ofrecer una amplia variedad de pruebas infrecuentes y mal realizadas.

Cuadro 70.1 Métodos de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad parasitaria

- Examen macroscópico
- Examen microscópico:
  - En fresco
  - Tinciones permanentes
  - Concentrados de heces
- Examen serológico:
  - Respuesta de anticuerpos
  - Detección de antígenos
- Hibridación de ácidos nucleicos:
  - Sondas y técnicas de amplificación
  - Detección
  - Identificación
  - Tipificación de cepa
- Cultivo
- Inoculación en animales
- Xenodiagnóstico

Este capítulo ofrece una descripción general de los principios de la recogida y el procesamiento de muestras necesarios para el diagnóstico de la mayoría de las parasitosis. Los detalles específicos de estos y de otras pruebas de utilidad general y limitada pueden encontrarse en diversos textos de referencia incluidos en la bibliografía.

Ciclo vital del parásito como ayuda en el diagnóstico

Los parásitos pueden presentar ciclos vitales complejos que afectan a un único o a múltiples huéspedes. La comprensión de los ciclos vitales de los microorganismos parásitos es clave para entender las importantes características de la distribución geográfica, la transmisión y la patogenia de numerosas enfermedades parasitarias. Los ciclos vitales de los parásitos proporcionan también con frecuencia indicios útiles para el diagnóstico. Por ejemplo, en el ciclo vital de las filarias que infectan al ser humano, ciertas especies, como *Wuchereria bancrofti*, presentan una **«periodicidad nocturna»** en la que se observa un gran número de microfilarias en la sangre periférica durante la noche. Las muestras de sangre en estos pacientes recogidas durante el día pueden no ser capaces de detectar las microfilarias, mientras que las muestras de sangre recogidas entre las 10 p.m. y las 4 a.m. pueden revelar la presencia de numerosas microfilarias. Además, los nematodos intestinales como *Ascaris lumbricoides* y *Ancylostoma duodenale*, que residen en la luz intestinal, producen gran cantidad de huevos que pueden ser detectados fácilmente en las heces de los pacientes infectados. Por el contrario, otro nematodo intestinal, *Strongyloides stercoralis*, deposita sus huevos en la pared del intestino en lugar de en la luz intestinal. Como consecuencia de esta estrategia, los huevos rara vez son observados en la exploración de las heces; por ello, el parasitólogo debe tratar de detectar las larvas con el fin de elaborar este diagnóstico. Finalmente, los parásitos pueden provocar síntomas clínicos en un momento en el que las formas diagnósticas no se encuentran todavía presentes en el sitio habitual. Por ejemplo, la **migración** de las larvas a través de los tejidos en ciertas infecciones intestinales por nematodos puede dar lugar a intensos síntomas semanas antes de que los huevos característicos se encuentren presentes en las heces.

Consideraciones diagnósticas generales

No está de más insistir en la importancia de una recogida de muestras adecuada, el número y la cronología de obtención de las muestras, el tiempo necesario para su transporte hasta el laboratorio y el rápido examen por un profesional con experiencia. Debido a que la mayoría de las exploraciones e identificaciones parasitológicas se basan totalmente en el reconocimiento de la morfología característica de los microorganismos, cualquier entidad que pueda ocultar o distorsionar el aspecto morfológico del parásito puede originar una identificación incorrecta o un diagnóstico erróneo. Como se ha destacado anteriormente y en el cuadro 70.1, pueden existir alternativas a la microscopia para la identificación y detección de ciertos parásitos. Estas pruebas (p. ej., detección de antígenos, sondas de ácidos nucleicos) cada vez son más utilizadas (especialmente la detección de antígenos y la basada en ácidos nucleicos). Es posible que constituyan las pruebas diagnósticas más rápidas, sensibles y específicas para las parasitosis. Estas opciones de pruebas diagnósticas pueden ampliar el número de pruebas realizables en numerosos laboratorios, lo que permite que aquellos con una experiencia limitada en parasitología ofrezcan pruebas diagnósticas para ciertas enfermedades parasitarias. En la tabla 70.1 se enumeran los procedimientos diagnósticos frecuentes e infrecuentes y las muestras que deben recogerse en ciertas parasitosis.

Tabla 70.1

Localizaciones corporales, recogida de muestras y procedimientos diagnósticos en infecciones parasitarias seleccionadas

Microorganismo infeccioso	Tipos de muestra	Métodos de recogida	Procedimiento diagnóstico
SANGRE			
Género *Plasmodium*, género *Babesia*, filaria, géneros *Leishmania*, *Toxoplasma* y *Trypanosoma*	Sangre completa, anticoagulada	Venopunción	Examen microscópico (tinción de Giemsa) o tinción fluorescente con naranja de acridina Extensión fina Extensión gruesa Concentración de sangre (filaria) Serología Anticuerpos Antígenos NAAT (sin conservante)
MÉDULA ÓSEA			
Género *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi*	Aspirado	Estéril	Examen microscópico (tinción de Giemsa) Cultivo NAAT (sin conservante)
	Suero	Venopunción	Serología Anticuerpo Antígeno NAAT (sin conservante)
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL			
Género *Acanthamoeba*, género *Balamuthia*, género *Naegleria*, tripanosomas, *Taenia solium*, *Toxoplasma gondii*	Líquido cefalorraquídeo Biopsia	Estéril	Examen microscópico En fresco
	Suero	Venopunción	Tinción permanente Cultivo Serología (anticuerpo) NAAT (sin conservante)

ÚLCERAS CUTÁNEAS			
Género *Leishmania*, género *Acanthamoeba*, *Entamoeba histolytica*	Aspirado	Estéril y frotis	Examen microscópico (tinción de Giemsa)
	Biopsia	Estéril, no estéril para la histología	Cultivo
	Suero	Venopunción	Serología (anticuerpos) NAAT (sin conservante)
OJOS			
Género *Acanthamoeba*, *Loa loa*, *T. gondii*	Raspados corneales	Suero fisiológico estéril, frotis secado al aire	Examen microscópico En fresco Tinción permanente Serología (antígeno)
	Biopsia de córnea Humor acuoso/vítreo	Suero fisiológico estéril Aspirado estéril	Cultivo (género *Acanthamoeba*) NAAT (sin conservante)
TUBO DIGESTIVO			
E. histolytica	Heces en fresco	Contenedor impermeabilizado	Examen microscópico En fresco Tinciones permanentes NAAT (heces frescas o biopsia)
	Heces conservadas	Formol, PVA	
	Material de sigmoidoscopia	En fresco, PVA	
	Biopsia	Frotis de Schaudinn	
	Suero	Venopunción	Serología Antígenos (heces) Anticuerpos (suero) Cultivo NAAT (sin conservante)
Género *Giardia*	Heces en fresco	Contenedor impermeabilizado	Examen microscópico En fresco Tinción permanente Antígenos IFA EIA Cultivo NAAT (sin conservante) Micromatrices
	Heces conservadas	Formol, PVA	
	Contenidos duodenales	Prueba del cordón o aspirado	
Género *Cryptosporidium*	Heces en fresco	Contenedor impermeabilizado	Examen microscópico (tinción ácido-alcohol resistente) Antígenos IFA EIA NAAT (sin conservante) Micromatrices
	Heces conservadas	Formol, PVA	
	Biopsia	Suero fisiológico	
Oxiuros	Muestras perianales	Tira adhesiva de celofán	Examen macroscópico Examen microscópico (huevos)
Helmintos	Heces en fresco Heces conservadas	Contenedor impermeabilizado Formol, PVA	Examen macroscópico (adultos) Examen microscópico (larvas y huevos) Cultivo *(Strongyloides)* Serología (antígenos) NAAT (sin conservante)
	Suero	Venopunción	Serología (anticuerpos) NAAT (sin conservante)
HÍGADO, BAZO			
E. histolytica, género *Leishmania*, género *Clonorchis*, género *Opisthorchis*, género *Fasciola*	Aspirados	Estéril, recogido en cuatro alícuotas separadas (hígado)	Examen microscópico En fresco Tinciones permanentes Serología Antígenos Anticuerpos Cultivo NAAT (sin conservante)
	Biopsia	Estéril; no estéril para la histología	
	Suero	Venopunción	

PULMONES			
De forma infrecuente: amebas *(E. histolytica)*, trematodos *(Paragonimus westermani)*, larvas *(Strongyloides stercoralis)* o ganchos de cestodos	Esputo	Inducido, sin conservantes	Examen microscópico Tinción de Giemsa Tinción de Gram Hematoxilina-eosina Serología (antígeno) NAAT (sin conservante)
	Lavado	Sin conservantes	
	Aspirado transbronquial	Frotis secados al aire	
	Biopsia por escobillado	Frotis secados al aire	
	Biopsia abierta de pulmón	Preparación en fresco; no estéril para la histología	
	Suero	Venopunción	Serología Antígenos Anticuerpos NAAT (sin conservante)
MÚSCULOS			
Trichinella spiralis, T. cruzi	Biopsia	No estéril para la histología	Examen microscópico (tinciones permanentes) Cultivo *(T. cruzi)* Xenodiagnóstico *(T. cruzi)*
	Suero Sangre entera	Venopunción	Serología Anticuerpos Antígenos Cultivo *(T. cruzi)* Xenodiagnóstico *(T. cruzi)* NAAT (sin conservante)
PIEL			
Onchocerca volvulus, género *Leishmania* Larva migratoria cutánea	Raspados	Asépticos, frotis o en vial	Examen microscópico En fresco Tinciones permanentes Cultivo (género *Leishmania*) NAAT (sin conservante)
	Trozos de piel	Sin conservantes	
	Biopsia	No estéril para la histología	
	Suero	Venopunción	Serología Antígeno Anticuerpos Cultivo (género *Leishmania*) NAAT (sin conservante)
SISTEMA UROGENITAL			
Trichomonas vaginalis	Flujo vaginal	Torundas empapadas en salino fisiológico, medio de cultivo	Examen microscópico En fresco Tinciones permanentes Antígenos (IFA) Cultivo Serología (anticuerpos) Sondas de ácidos nucleicos
	Secreciones prostáticas	Torundas empapadas en salino fisiológico, medio de cultivo	
	Flujo uretral	Torundas empapadas en salino fisiológico, medio de cultivo	
Schistosoma haematobium	Orina	Muestra única sin conservantes	Examen microscópico Serología (antígenos)
	Biopsia	No estéril para la histología	

EIA, enzimoinmunoanálisis; *IFA*, análisis de inmunofluorescencia; *NAAT*, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa; *PVA*, alcohol polivinílico.

Parasitosis de los tractos digestivo y urogenital

Los protozoos y los helmintos pueden colonizar o infectar los tractos digestivo y urogenital del ser humano. La mayoría de las veces estos parásitos son amebas, ciliados y nematodos (tabla 70.2). No obstante, también puede observarse infección por trematodos, cestodos o parásitos coccidios.

Tabla 70.2

Parásitos intestinales identificados con mayor frecuencia en los laboratorios de Estados Unidos

Microorganismo	% de muestras totales positivas (*n* = 2.933)
Giardia duodenalis (lamblia)	54
Dientamoeba fragilis	25
Entamoeba histolytica/E. dispar	7
Cryptosporidium parvum	5
Ascaris lumbricoides	2
Trichuris trichiura	2
Strongyloides stercoralis	1
Enterobius vermicularis	1
Hymenolepis nana	1
Ancylostoma duodenale	<1
Taenia	<1
Género *Cystoisospora*	<1
Cyclospora	<1
Coccidia	<1
Otros helmintos	<1

Datos recopilados de Branda, J.A., et al., 2006. A rational approach to the stool ova and parasite examination. *Clin Infect Dis* 42, 972-978; Polage, C.R., et al., 2011. Physician use of parasite tests in the United States from 1997 to 2006 and in a Utah *Cryptosporidium* outbreak in 2007. *J Clin Microbiol* 49, 591-596.

En las infecciones intestinales y urogenitales, el simple examen en fresco o la tinción de frotis resultan con frecuencia inadecuados. La recogida repetida de muestras y la repetición de pruebas son a menudo necesarias para optimizar la detección de los microorganismos que son diseminados de manera intermitente o en número fluctuante. La concentración de las muestras mediante técnicas de sedimentación o flotación puede ser necesaria para detectar cifras reducidas de huevos (gusanos) o quistes (protozoos) en las muestras fecales. Mientras que la exploración microscópica rutinaria de las heces en busca de huevos y parásitos resulta útil para la detección de infecciones causadas por helmintos y amebas, los médicos con frecuencia favorecen (inapropiadamente) este abordaje como método de detección selectiva para diagnosticar parásitos intestinales e infrautilizan los inmunoanálisis para *Giardia* y *Cryptosporidium* a pesar de su superioridad epidemiológica y de rendimiento entre los pacientes con riesgo escaso de sufrir infecciones por otros parásitos (p. ej., helmintos y *Entamoeba histolytica*).

En algunos casos se deben examinar otras muestras diferentes a las heces o la orina (v. tabla 70.1). La detección óptima de los patógenos del intestino delgado, como *Giardia duodenalis* y *S. stercoralis,* puede implicar la aspiración de los contenidos duodenales o incluso una biopsia intestinal. Además, la detección de parásitos colónicos como *E. histolytica* y *Schistosoma mansoni* puede precisar una exploración proctoscópica o sigmoidoscópica con aspiración o una biopsia de las lesiones de la mucosa. La obtención de muestras de la piel perianal es un medio útil para recuperar los huevos de *Enterobius vermicularis* (oxiuros) o parásitos del género *Taenia* (tenias).

Recogida de muestras fecales

Los pacientes, los médicos y el personal de laboratorio deben estar instruidos apropiadamente sobre la recogida y el control de muestras. Las muestras fecales deben recogerse en un contenedor limpio, de boca ancha e impermeable al agua, con una tapa que encaje adecuadamente para asegurar que se mantiene una humedad adecuada. Las muestras no deben contaminarse con agua, tierra u orina, ya que en el agua y en la tierra puede haber microorganismos vivos libres que pueden provocar alteraciones en los parásitos humanos y la orina puede destruir los trofozoítos móviles y favorecer la eclosión de los huevos de los helmintos. Las muestras fecales no deben contener bario, bismuto ni medicamentos que incluyan aceite mineral, antibióticos, fármacos antipalúdicos u otras sustancias químicas debido a que dichos compuestos influyen en la detección de los parásitos intestinales. La recogida de muestras ha de retrasarse entre 5 y 10 días para permitir que desaparezca el bario y, como mínimo, 2 semanas para permitir que los parásitos intestinales se recuperen de los efectos tóxicos (aunque no curativos) de fármacos antibióticos como la tetraciclina.

Deben recogerse muestras fecales después de administrar un purgante cuando no se detectan los microorganismos en muestras fecales normales; sin embargo, únicamente ciertos laxantes (sulfato de sodio y bifosfato de sodio tamponado) son satisfactorios. Puede examinarse una serie de muestras después de un purgante en lugar de, o junto con, una serie de muestras recogidas con tránsito normal.

Las muestras fecales formadas sin conservantes han de llegar al laboratorio durante las 2 horas siguientes a su evacuación. Si las heces son líquidas y, por tanto, tienen una mayor probabilidad de contener trofozoítos, deben remitirse al laboratorio para su examen en 30 minutos. Las heces blandas o de escasa consistencia han de examinarse a lo largo de la hora posterior a su expulsión. Todas las muestras fecales en fresco deben introducirse en sustancias conservantes como formol al 10%, alcohol polivinílico (PVA), formol-mertiolato yodado (MIF) o formol-acetato de sodio (SAF) cuando no sea posible llevar a cabo su análisis dentro de los límites de tiempo recomendados. Las muestras fecales han de almacenarse a 4 °C, pero no deben ser incubadas ni congeladas.

La cifra de muestras necesarias para demostrar la presencia de parásitos intestinales varía en función de la calidad de la muestra remitida, la exactitud de la exploración realizada, la gravedad de la infección y el objetivo de la exploración. Si el médico únicamente está interesado en determinar la presencia o ausencia de helmintos, una o dos exploraciones pueden bastar, siempre y cuando se empleen métodos de concentración. Se recomienda una serie de tres muestras fecales en cualquier exploración parasitaria habitual. El análisis de tres muestras por medio de diversas técnicas garantiza la detección de más del 99% de las infecciones. En un estudio realizado en Estados Unidos, la exploración de tres muestras detectó el 100% de los pacientes infectados (tabla 70.3).

Tabla 70.3

Número de muestras requeridas para detectar los parásitos intestinales

Número de muestras por paciente	% de pacientes infectados detectados (n = 130)
1	71,5
2	86,9
3	100

Datos recopilados de Branda, J.A., et al., 2006. A rational approach to the stool ova and parasite examination. *Clin Infect Dis* 42:972-978.

Es inadecuada la recogida de múltiples muestras de un paciente en un mismo día. Tampoco se recomienda remitir las tres muestras, una cada día, durante 3 días consecutivos. La serie de tres muestras debe recogerse en un período de tiempo no superior a 10 días. Muchos parásitos no aparecen en las muestras fecales en concentraciones suficientes en un día; sin embargo, la recogida de muestras en días alternos tiende a mostrar un porcentaje superior de hallazgos positivos.

En Estados Unidos se ha comprobado que el envío de heces de pacientes con diarrea de origen hospitalario (inicio de más de 3 días después del ingreso) para su examen parasitológico suele ser inadecuado. Esto se debe a que la frecuencia de adquisición de los parásitos protozoarios o helmínticos en un hospital es infrecuente. Una petición de exploración de heces en busca de huevos y parásitos en un paciente hospitalizado ha de acompañarse de una sólida base clínica y únicamente después de haber descartado las causas más frecuentes de diarrea adquirida en el hospital (p. ej., antibióticos).

Técnicas de examen de las heces

Las muestras deben ser examinadas sistemáticamente por un microscopista experto en huevos y larvas de helmintos y en protozoos intestinales. Para una detección óptima de estos agentes infecciosos se precisa la combinación de diversas técnicas de examen.

Examen macroscópico

Se ha de examinar la consistencia de la muestra fecal, así como la presencia de sangre, mucosidad, gusanos y proglótides.

Examen en fresco directo

Las heces en fresco deben ser analizadas con el microscopio mediante la técnica de examen en fresco con yodo y suero fisiológico para detectar trofozoítos móviles o larvas *(Strongyloides)*. Los exámenes en fresco con yodo y suero fisiológico se utilizan también para detectar huevos de helmintos, quistes protozoarios y células del huésped como leucocitos y eritrocitos. Esta técnica también es útil para estudiar el material procedente de esputo, orina, raspados vaginales, aspirados duodenales, sigmoidoscopia, abscesos y muestras de biopsia tisular.

Concentración

Todas las muestras fecales han de conservarse en formol al 10% con el fin de mantener la morfología del parásito y deben concentrarse mediante métodos como la sedimentación con formol-acetato de etilo (o formol-éter) o la flotación con sulfato de zinc. Estos métodos separan los quistes protozoarios y los huevos de helmintos de la carga de material fecal y, por tanto, potencian la capacidad de detectar concentraciones reducidas de microorganismos que normalmente se obviarían mediante la utilización exclusiva de un frotis directo. Después de la concentración, el material se tiñe con yodo y se examina en el microscopio.

Extensiones teñidas permanentemente

La detección y la correcta identificación de protozoos intestinales dependen con frecuencia del examen de un frotis teñido permanentemente. Estas extensiones proporcionan un registro permanente de los microorganismos protozoarios que se identifican. Los detalles citológicos revelados por uno de los métodos de tinción permanente son esenciales para una identificación fidedigna, y la mayoría de las identificaciones deben considerarse provisionales hasta que sean confirmadas mediante una extensión teñida permanentemente. Las tinciones permanentes que suelen utilizarse son el tricromo, la hematoxilina férrica y la hematoxilina-ácido fosfotúngstico. Las extensiones se elaboran a partir de preparaciones de frotis de material fecal en fresco que se introducen en una solución fijadora de Schaudinn o mediante la fijación de una pequeña cantidad de material fecal

en fijador PVA. Se debe destacar que los estudios microscópicos rutinarios de heces en búsqueda de huevos y parásitos no incluyen necesariamente las tinciones especiales necesarias para detectar microorganismos como *Cryptosporidium* o *Cyclospora*. Si en el diagnóstico diferencial se consideran estos microorganismos, en la solicitud del estudio de heces se debe informar de modo explícito acerca de esta posibilidad para que puedan realizarse las tinciones (ácido-alcohol resistente *[Cryptosporidium, Cyclospora]*) y los procedimientos (inmunoanálisis *[Cryptosporidium]*) necesarios.

Recogida y examen de otras muestras diferentes a las heces

Con frecuencia han de recogerse y examinarse muestras diferentes a las heces para diagnosticar infecciones por patógenos intestinales. Entre estas se encuentran las muestras perianales, material de sigmoidoscopia, aspirados de contenidos duodenales y abscesos hepáticos, así como esputo, orina y muestras urogenitales.

Muestras perianales

La recogida de muestras perianales suele ser necesaria para el diagnóstico de las infecciones por oxiuros *(E. vermicularis)* y, en ocasiones, por microorganismos incluidos en el género *Taenia* (tenias). Los métodos incluyen la preparación de una cinta adhesiva o un raspado anal. La preparación de la cinta adhesiva es el método de elección para la detección de los huevos de oxiuros. Las muestras obtenidas por cualquiera de los métodos deben obtenerse por la mañana antes de que el paciente se bañe o acuda al cuarto de baño. El método de la cinta adhesiva precisa que la superficie adhesiva de la cinta se encuentre apretada firmemente contra los pliegues perianales derecho e izquierdo y, posteriormente, se extienda en la superficie de un portaobjetos para microscopio; la compresa anal ha de pasarse suavemente sobre el área perianal y a continuación ser transportada a un laboratorio para su examen microscópico. Con cualquiera de ambos métodos de recogida, las tiras o las compresas se deben mantener a 4 °C cuando el transporte al laboratorio vaya a sufrir algún retraso.

Material de sigmoidoscopia

El material procedente de la sigmoidoscopia puede ser útil en el diagnóstico de la infección por *E. histolytica* que no haya sido detectada por las exploraciones fecales habituales. Las muestras se componen de material raspado o aspirado de la superficie de la mucosa. Deben tomarse muestras en al menos seis áreas. Tras la recogida de muestras, el material ha de introducirse en un tubo con suero fisiológico al 0,85% y debe conservarse templado durante el transporte al laboratorio. Las muestras han de ser examinadas inmediatamente para detectar la presencia de trofozoítos móviles.

Aspirados duodenales

La muestra y el examen de los contenidos duodenales son un medio de recuperación de larvas de *Strongyloides*, huevos de *Clonorchis, Opisthorchis* y *Fasciola*, y otros parásitos del intestino delgado, como microorganismos incluidos en los géneros *Giardia, Cystoisospora* y *Cryptosporidium*. Las muestras se pueden obtener por intubación endoscópica o mediante la utilización de una cápsula entérica o prueba del cordón. La biopsia endoscópica de la mucosa del intestino delgado puede revelar microorganismos pertenecientes a *Giardia* y *Cryptosporidium*, además de larvas de *Strongyloides*. Las muestras deben recogerse en suero fisiológico y ser transportadas directamente al laboratorio para su examen microscópico.

Aspirado de abscesos hepáticos

Las lesiones supurativas del hígado y de los espacios subfrénicos pueden deberse a la infección por *E. histolytica* (amebiosis extraintestinal). Este trastorno puede presentarse en ausencia de cualquier antecedente de infección intestinal sintomática. La muestra debe recogerse a partir del borde del absceso hepático y no del centro necrótico. La primera porción extraída suele presentar un aspecto blanco-amarillento y rara vez contiene amebas. Las últimas porciones, que son de color rojizo, contienen microorganismos con una mayor probabilidad. Se han de extraer al menos dos porciones independientes de material exudativo. Tras la aspiración, el colapso del absceso y la ulterior entrada de flujo sanguíneo comportan a menudo la liberación de amebas a partir del tejido. Las siguientes aspiraciones pueden presentar una mayor probabilidad de revelar microorganismos. El material aspirado debe ser remitido inmediatamente al laboratorio.

Esputo

Ocasionalmente, los parásitos intestinales pueden ser detectados en el esputo. Este es el caso de las larvas de algunas especies de *Ascaris, Strongyloides* y *Ancylostoma duodenale*, partes ganchosas de cestodos y protozoos intestinales como *E. histolytica* y miembros de *Cryptosporidium*. La muestra se ha de obtener a partir de una expectoración profunda, en lugar de saliva, y debe ser transportada de inmediato al laboratorio. El examen microscópico ha de incluir preparaciones de tinción permanente y examen en fresco con suero fisiológico.

Orina

El examen de las muestras de orina puede ser útil para el diagnóstico de infecciones por *Schistosoma haematobium* (así como por otras especies en algunos casos) y por *Trichomonas vaginalis*. La detección de huevos presentes en orina puede llevarse a cabo mediante la detección directa o con la concentración por la técnica de centrifugación de sedimentación. Los huevos pueden estar atrapados en la mucosidad o el pus y se encuentran con mayor frecuencia en las últimas gotas de la muestra que en la primera porción de esta. La producción de huevos de *Schistosoma* es variable, por lo que se deben efectuar exploraciones a lo largo de varios días. *T. vaginalis* se puede detectar en el sedimento urinario tanto de hombres como de mujeres.

Muestras urogenitales

Se obtienen muestras urogenitales cuando se sospecha una infección por *T. vaginalis*. La identificación se basa en el examen de una preparación fresca de secreciones vaginales o uretrales, secreciones prostáticas o de sedimento urinario. La muestra se debe introducir en un recipiente con una pequeña cantidad de suero fisiológico al 0,85% para enviarse de inmediato al laboratorio para su examen. Si no se detectan microorganismos en la preparación, se puede hacer un cultivo.

Parasitosis de sangre y tejidos

Los parásitos localizados en la sangre o en tejidos del huésped son más difíciles de detectar que los parásitos intestinales y urogenitales. El examen microscópico de la sangre es un medio directo y útil para la detección de parásitos del paludismo, tripanosomas y microfilarias. Desafortunadamente, la concentración de microorganismos con frecuencia fluctúa; por este motivo, se precisa la recogida de múltiples muestras durante varios días. La elaboración tanto de preparaciones en fresco (microfilarias y tripanosomas) como de extensiones finas o gruesas de sangre con tinción permanente constituye la piedra angular del diagnóstico. El examen del esputo puede revelar la presencia de huevos de helmintos (trematodos pulmonares) o larvas (géneros *Ascaris* y *Strongyloides*) tras someter la muestra a técnicas de concentración adecuadas. La biopsia cutánea (oncocercosis) o muscular (triquinosis) puede ser necesaria para el diagnóstico de algunas infecciones por nematodos (v. tabla 70.1).

Extensión de sangre

El diagnóstico clínico de parasitosis como el paludismo, la leishmaniasis, la tripanosomiasis y la filariasis se basa en la recogida de muestras de sangre en momentos apropiados y el examen microscópico por un experto de extensiones gruesas y finas de sangre adecuadamente preparadas y teñidas. El tiempo óptimo para la obtención de sangre para el examen parasitológico varía según el parásito sospechado.

Debido a que el paludismo es una de las pocas parasitosis que pueden amenazar la vida, la recogida de sangre y el examen de las extensiones han de realizarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Los laboratorios que ofrecen este servicio deben estar preparados para hacerlo 24 horas al día, 7 días a la semana. Puesto que los valores de parasitemia pueden ser bajos o fluctuantes, se recomienda obtener muestras para repetir las extensiones de sangre y examinarlas a las 6, 12 y 24 horas después de la muestra inicial. La detección de tripanosomas en sangre es posible en ocasiones durante la fase aguda precoz de la enfermedad. *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) puede detectarse también durante los períodos febriles subsiguientes. Después de un período de varios meses a 1 año, los tripomastigotes de la tripanosomiasis africana (*T. brucei rhodesiense* y *T. b. gambiense*) se detectan mejor en el líquido cefalorraquídeo que en la sangre. Las muestras de sangre para la detección de las microfilarias nocturnas (*W. bancrofti* y *Brugia malayi*) deben obtenerse entre las 10 p.m. y las 4 a.m., mientras que las muestras para *Loa loa* diurno se obtienen al mediodía.

Para el diagnóstico de las parasitosis en sangre se preparan dos tipos de extensiones de sangre: finas y gruesas. Aunque las preparaciones en fresco de las extensiones de sangre pueden estudiarse en busca de parásitos móviles (microfilarias y tripanosomas), la mayoría de los laboratorios proceden directamente a la preparación de extensiones finas y gruesas para su tinción. En las extensiones finas, la sangre se extiende sobre el portaobjetos en una capa fina (unicelular) y los eritrocitos permanecen intactos después de la fijación y la tinción. En las extensiones gruesas, los eritrocitos se lisan antes de la tinción y únicamente son visibles los leucocitos, las plaquetas y los parásitos (en caso de estar presentes). Las extensiones gruesas permiten examinar una mayor cantidad de sangre, lo que aumenta la posibilidad de detectar infecciones con parasitemias bajas. No obstante, la mayor distorsión de los parásitos dificulta especialmente la identificación de las especies implicadas mediante estas preparaciones. La utilización correcta de esta técnica precisa una gran experiencia y destreza.

En algunas ocasiones se pueden utilizar otros métodos de concentración de la sangre para la detección de infecciones con parasitemias bajas. Otros métodos de concentración empleados para la detección de parásitos en sangre son la utilización de la centrifugación del microhematocrito, el examen de las preparaciones de la capa sobrenadante, una técnica de triple centrifugación para la detección de concentraciones bajas de tripanosomas y una técnica de filtración de membrana para la detección de microfilarias.

Una vez preparadas las extensiones de sangre, deben someterse a un procedimiento de tinción. La tinción más fiable de los parásitos sanguíneos es la tinción de Giemsa tamponada a pH 7,0 a 7,2, aunque algunas veces se pueden utilizar tinciones especiales para identificar especies de microfilarias. La tinción de Giemsa es particularmente útil para la tinción de protozoos (plasmodios y tripanosomas). Sin embargo, la vaina de las microfilarias no siempre se tiñe con Giemsa; en este caso pueden utilizarse tinciones basadas en hematoxilina.

Muestras no sanguíneas

Según la presentación clínica y las consideraciones epidemiológicas, deben examinarse tejidos o líquidos corporales diferentes a la sangre. Los frotis y los concentrados de líquido cefalorraquídeo son necesarios para detectar los trofozoítos de *Naegleria fowleri,* los tripanosomas y larvas de *Angiostrongylus cantonensis* en el interior del sistema nervioso central. El líquido cefalorraquídeo ha de ser examinado rápidamente debido a que las formas trofozoíticas de los parásitos protozoarios son muy lábiles (tripanosomas) o tienden a enrollarse y convertirse en inmóviles *(N. fowleri).* El examen de las impresiones tisulares de los frotis de los ganglios linfáticos, material de biopsia hepática, bazo o médula ósea teñidos con Giemsa es muy útil para la detección de parásitos **intracelulares** pertenecientes al género *Leishmania* y *Toxoplasma gondii*. Además, las biopsias de diversos tejidos son medios excelentes para detectar infecciones localizadas o diseminadas provocadas por parásitos protozoarios o helmínticos. Las exploraciones en fresco con suero fisiológico de muestras cutáneas superficiales son muy útiles para la detección de las microfilarias de *Onchocerca volvulus*. El examen del esputo (inducido) está indicado cuando existe la sospecha de paragonimiasis pulmonar (trematodo pulmonar) o la formación de abscesos por *E. histolytica*. Las larvas de *Strongyloides* pueden detectarse en el esputo de un paciente con síndrome de hiperinfección.

Alternativas a la microscopia

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de parasitosis se realiza en el laboratorio mediante la detección microscópica y la identificación morfológica del parásito en las muestras clínicas. En ciertas ocasiones, el parásito no puede ser detectado a pesar de una minuciosa búsqueda debido a su reducida concentración o a la ausencia de microorganismos en el material clínico disponible. En estos casos, el médico puede verse obligado a emplear métodos alternativos basados en la detección de materiales derivados del parásito (antígenos o ácidos nucleicos) o en la respuesta del huésped a la invasión parasitaria (anticuerpos). Entre estos métodos adicionales utilizados en infecciones seleccionadas figuran los cultivos, la inoculación en animales y el xenodiagnóstico.

Diagnóstico inmunológico

Los métodos de diagnóstico inmunológico se han utilizado como apoyo para el diagnóstico de las parasitosis. La mayoría de estas pruebas serológicas se basan en la detección de respuestas humorales específicas frente a la presencia del parásito. Entre los abordajes analíticos se incluyen la utilización de la aglutinación clásica, la fijación del complemento y los métodos de difusión en gel, así como técnicas más modernas como los análisis de inmunofluorescencia (IFA), el enzimoinmunoanálisis (EIA), el inmunoanálisis de flujo lateral (LFI) y la inmunotransferencia tipo Western blot. La detección de anticuerpos es útil y está indicada en el diagnóstico de numerosas enfermedades protozoarias (p. ej., amebiosis extraintestinal, tripanosomiasis sudamericana, leishmaniasis, paludismo y babesiosis adquiridos por transfusión y toxoplasmosis) y helmínticas (p. ej., clonorquiasis, cisticercosis, hidatidosis, filariasis linfática, esquistosomiasis, triquinosis y toxocariasis). La detección de anticuerpos como método diagnóstico entraña un problema: debido a la persistencia de los anticuerpos durante meses a años tras una infección aguda, la demostración de anticuerpos rara vez puede diferenciar una infección aguda de una infección crónica.

A diferencia de la detección de anticuerpos, la determinación de **antígenos del parásito** circulantes en suero, orina o heces puede constituir un marcador más adecuado de la presencia de una infección activa y puede indicar también la carga de parásitos. Además, las demostraciones de antígenos específicos del parásito en líquidos de la lesión, como el material de un absceso amebiano o el líquido de un quiste hidatídico, pueden permitir elaborar un diagnóstico definitivo del microorganismo etiológico. Los estudios más frecuentes de detección de antígenos utilizan un formato de EIA; sin embargo, los métodos de inmunofluorescencia, radioinmunoanálisis, inmunocromatografía e inmunotransferencia han demostrado también ser útiles. Diversos preparados comerciales para la detección de antígenos parasitarios se encuentran disponibles en la actualidad en forma de equipos de reactivos. Entre ellos figuran el EIA y las pruebas inmunocromatográficas para la detección de *Giardia, E. histolytica, Entamoeba dispar* y especies de *Cryptosporidium* en las heces, el EIA para la detección de *T. vaginalis* en muestras urogenitales y los IFA para la detección de microorganismos pertenecientes a *Giardia, Cryptosporidium* y *Trichomonas*. Se dispone también de varias pruebas de detección de antígeno para identificar los **parásitos de la sangre** (paludismo, filariasis), además del estudio microscópico de los frotis de sangre en extensiones finas o gruesas. La sensibilidad y la especificidad descritas en la mayoría de estos equipos de reactivos son bastante buenas. Las ventajas de estas técnicas son el menor esfuerzo asociado y un posible aumento de la sensibilidad. De hecho, numerosos estudios han demostrado que los inmunoanálisis son más sensibles que el estudio microscópico a la hora de detectar infecciones causadas por *Giardia* y *Cryptosporidium*. Además, las pruebas diagnósticas rápidas para la detección de antígenos del género *Plasmodium* pueden ser superiores a la microscopia en ciertas situaciones y están siendo consideradas para su empleo en este campo, debido especialmente a que el uso de los tratamientos combinados con artemisinina, más caros, hace que el diagnóstico de laboratorio del paludismo sea más rentable que el tratamiento empírico en la época de resistencia a la cloroquina. Entre sus inconvenientes se encuentra la pérdida de experiencia en parasitología y el hecho de que, en algunos casos, la prueba disponible evalúa únicamente un microorganismo, mientras que el estudio microscópico convencional ofrece la oportunidad de reconocer numerosos parásitos diferentes. Aunque los estudios de detección de antígenos se han descrito en muchos otros parásitos, no se encuentran ampliamente disponibles. La disponibilidad de un amplio panel de pruebas de detección de antígenos podría hacer que la utilización del cribado antigénico constituyese una alternativa viable frente a la tediosa exploración mediante microscopio.

Técnicas de diagnóstico molecular

Además de los métodos de diagnóstico inmunológico, el diagnóstico de las parasitosis ha sido potenciado considerablemente mediante la aplicación de métodos de diagnóstico molecular basados en la **hibridación, amplificación y secuenciación de ácidos nucleicos.** Esta técnica es ventajosa debido a que todos los microorganismos contienen secuencias de ácidos nucleicos que pueden utilizarse en el estudio de hibridación para distinguir entre cepas, especies y géneros. De este modo, los parásitos pueden ser detectados e identificados de forma simultánea en el material clínico dependiendo de la especificidad del método molecular utilizado. Otra ventaja de los sistemas de detección basados en los ácidos nucleicos es que sus resultados son independientes del estado inmunológico del paciente o de los antecedentes de una infección previa, por lo que son capaces de identificar la infección activa. Finalmente, el uso de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la amplificación mediada por bucle (LAMP) y la amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA), proporciona una exquisita sensibilidad, ya que estas técnicas permiten detectar incluso un solo microorganismo aislado en una muestra biológica (tabla 70.4). Es preciso señalar que, cuando se aplican las NAAT para la detección de parásitos intestinales, los fijadores o los conservantes de las heces pueden inhibir la amplificación, por lo que se recomiendan heces frescas sin conservantes con el fin de evitar resultados falsos negativos.

Tabla 70.4

Ejemplos de técnicas para la detección de infecciones parasitarias basadas en el análisis de reacción en cadena de la polimerasa

Microorganismo	Gen	Sensibilidad diana (%)	Comentario
Plasmodium vivax	Gen del circumsporozoíto	91-96	Se utilizan discos de papel filtro impregnados con sangre seca
Género *Leishmania*	Secuencia ADNk minicircular	87-100	Los resultados se comparan con los resultados del cultivo y de la microscopia de las muestras de biopsia
Trypanosoma cruzi	Secuencia ADNk minicircular	100	Los resultados se comparan con los resultados de la serología y el xenodiagnóstico de las muestras de sangre
Toxoplasma gondii	Gen repetitivo *B1* Gen de secuencia de elemento repetitivo Antígeno mayor de superficie P30 Secuencias de ADN recombinante	46-99	La PCR de LBA, sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido amniótico presenta un gran potencial para el diagnóstico de toxoplasmosis
Entamoeba histolytica	Secuencia tándem repetida P145SUP ARNr	96>90	Los resultados se comparan con el diagnóstico microscópico de las muestras de heces La prueba puede distinguir las cepas patógenas de aquellas que no lo son *(E. dispar)*

ADNk, ácido desoxirribonucleico del cinetoplasto; *LBA,* lavado broncoalveolar; *PCR,* reacción en cadena de la polimerasa; *SUP ARNr,* subunidad pequeña del ARN ribosómico.

Las sondas de ácidos nucleicos se usan para detectar parásitos no solo en muestras clínicas de sangre, heces o tejidos de pacientes infectados, sino también en su vector natural. La aplicación de la «huella digital» del ácido desoxirribonucleico (ADN) o la tipificación de la cepa permiten la identificación precisa del parásito o vector hasta el nivel de subespecie o cepa y tiene un valor considerable en los estudios epidemiológicos. Las pruebas que utilizan sondas de ácidos nucleicos comprenden desde los métodos de inmunotransferencia tipo dot blot y Southern blot hasta la hibridación *in situ* en los tejidos, la PCR u otros métodos de amplificación de dianas combinados con la detección y caracterización rápidas de amplicones. La utilización de técnicas no isotópicas de ADN amplía en gran medida la aplicabilidad potencial de estos métodos en todo el mundo.

La disponibilidad de pruebas moleculares está aumentando en la mayoría de los laboratorios diagnósticos. Existen en el mercado análisis para *Trichomonas vaginalis, E. histolytica,* complejo de *E. histolytica*, género *Giardia*, género *Cyclospora* y género *Cryptosporidium* que están aprobados por la Food and Drug Administration estadounidense. También hay paneles digestivos intestinales que pueden comprobar simultáneamente la presencia de varios patógenos gastrointestinales, como bacterias, virus y parásitos. Al igual que sucede con la detección de antígenos, solamente se pueden detectar determinados patógenos, mientras que otros se pasan por alto. Están desarrollándose otros paneles para el género *Blastocystis, Dientamoeba fragilis,* microsporidios y *S. stercoralis*.

Sin considerar el formato de análisis, las técnicas basadas en sondas de ácidos nucleicos y las técnicas de amplificación se están utilizando en la actualidad de manera rutinaria para la identificación y detección de numerosas especies y cepas, como los géneros *Plasmodium* y *Leishmania, T. cruzi, E. histolytica, Cryptosporidium* y *T. gondii* (v. tabla 70.4). La aplicación generalizada de estas técnicas exige el perfeccionamiento de métodos sencillos de manipulación y preparación de muestras que deberán someterse a diversas pruebas clínicas y de campo antes de poder extender su uso para facilitar el diagnóstico clínico.

Cultivo

Aunque el cultivo es la técnica estándar para el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades infecciosas, no se utiliza con frecuencia en el laboratorio de parasitología. Algunos parásitos protozoarios (p. ej., *T. vaginalis, E. histolytica,* género *Acanthamoeba, N. fowleri,* género *Leishmania, P. falciparum, T. cruzi* y *T. gondii*) pueden ser cultivados con relativa sencillez. Sin embargo, el cultivo de otros parásitos no es tan satisfactorio o resulta excesivamente difícil o engorroso para ser de valor práctico en el diagnóstico.

Inoculación en animales

La inoculación en animales es un medio sensible para detectar la infección producida por parásitos en sangre y en tejidos como *T. b. gambiense, T. b. rhodesiense, T. cruzi,* género *Leishmania* y *T. gondii*. Aunque resulta de utilidad, este método no es práctico para la mayoría de los laboratorios y queda restringido al ámbito de la investigación.

Xenodiagnóstico

La técnica del xenodiagnóstico emplea vectores artrópodos criados en laboratorio para detectar concentraciones reducidas de parásitos en los individuos infectados. Clásicamente, este método se utilizó para diagnosticar la enfermedad de Chagas al permitir que un insecto redúvido no infectado se alimentase a partir de un individuo con sospecha de esta entidad. Posteriormente se diseccionó el insecto y se examinó mediante microscopio en busca de fases de desarrollo de *T. cruzi*. Aunque esta técnica puede ser utilizada en áreas endémicas, obviamente no resulta práctica para la mayoría de los laboratorios de diagnóstico.

Bibliografía

Branda JA, et al. A rational approach to the stool ova and parasite examination. *Clin Infect Dis*. 2006;42:972–978.

Garcia LS, Paltridge GP, Shimizu RY. General approaches for detection and identification of parasites. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Garcia LS, et al. Laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:e0002517.

McHardy IH, Wu M, Shimizu-Cohen R, Couturier MR, Humphries RM. Detection of intestinal protozoa in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2014;52:712–720.

Momcilovic S, et al. Rapid diagnosis of parasitic diseases: current scenario and future needs. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:290–309.

Polage CR, et al. Physician use of parasite tests in the United States from 1997 to 2006 and in a Utah Cryptosporidium outbreak in 2007. *J Clin Microbiol*. 2011;49:591–596.

Pritt BS. Molecular diagnostics in the diagnosis of parasitic infection. *Meth Microbiol*. 2015;42:111–160.

Ricciardi A, Ndao M. Diagnosis of parasitic infections: what's going on?. *J Biomol Screen*. 2015;20:6–21.

Shimizu R, Garcia LS. Specimen collection, transport, and processing: parasitology. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Stensvold CR, et al. The impact of genetic diversity in protozoa on molecular diagnosis. *Trends Parasitol*. 2011;27:53–58.

Van Lieshout L, Roestenberg M. Clinical consequences of new diagnostic tools for intestinal parasites. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:520–528.

Verweij JJ, Stensvold CR. Molecular testing for clinical diagnosis and epidemiological investigations of intestinal parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:371–418.

Preguntas

1. ¿Por qué es importante comprender el ciclo vital de los parásitos para diagnosticar las parasitosis?
2. ¿Qué factores pueden causar confusión en el estudio microscópico en el diagnóstico de las parasitosis?
3. Describa los aspectos importantes en la recogida y envío de una muestra fecal para su examen parasitológico.
4. ¿Qué parásitos pueden detectarse en sangre?
5. ¿Cuáles son los métodos alternativos a la microscopia para el diagnóstico de las parasitosis?

71: Fármacos antiparasitarios

El abordaje quimioterapéutico del tratamiento de las enfermedades infecciosas ha transformado sin duda la medicina. No obstante, pocos de los fármacos o compuestos antiinfecciosos que han demostrado tener éxito frente a los patógenos bacterianos han sido eficaces frente a los parásitos. En numerosas circunstancias, los médicos continúan confiando en los fármacos antiparasitarios de la era preantibiótica. Estos y algunos de los nuevos fármacos siguen siendo limitados en eficacia y son relativamente tóxicos. Numerosos fármacos antiparasitarios precisan una administración parenteral o prolongada y muchos pueden ser únicamente eficaces en ciertos estados patológicos. Afortunadamente, a lo largo de los últimos años han aparecido varios compuestos nuevos que constituyen un importante adelanto en el tratamiento de las enfermedades parasitarias. En cada caso, los fármacos disponibles con anterioridad eran tóxicos y, con frecuencia, ineficaces.

En general, la complejidad que entraña el tratamiento de las enfermedades parasitarias se debe a que los parásitos son microorganismos **eucariotas,** y por este motivo son más parecidos al huésped humano que los patógenos bacterianos procariotas, que son tratados con resultados más satisfactorios. Además, la evolución crónica y prolongada de la infección y los complejos ciclos vitales y diversos estadios de desarrollo por los que pasan numerosos parásitos incrementan aún más las dificultades del tratamiento farmacológico eficaz. Otros factores de complicación en los países con pocos recursos, donde se registran la mayoría de las enfermedades parasitarias, son: 1) la presencia de múltiples infecciones y una elevada probabilidad de reinfección; 2) la falta de acceso a métodos de prueba diagnósticos; 3) el gran número de individuos con alteraciones inmunológicas debidas a la desnutrición y a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y 4) la abrumadora influencia de la pobreza y los deficientes recursos sanitarios, lo que facilita la transmisión de numerosas parasitosis. Aunque los abordajes terapéuticos pueden ser utilizados eficazmente para tratar y evitar muchas de estas infecciones, ciertos fármacos presentan efectos adversos o, finalmente, comportan el desarrollo de resistencia (microbiana y social). La mayoría de los fármacos antiparasitarios son excesivamente caros para extender su uso en los países con pocos recursos. De esta forma, el abordaje global de prevención y tratamiento de las enfermedades parasitarias debe implicar diversas medidas, como la mejora de las condiciones higiénicas y sanitarias, el control del vector de la enfermedad, el acceso a pruebas diagnósticas ambulatorias, la utilización de **vacunas** si se encuentran disponibles (en gran medida no disponibles para las enfermedades parasitarias) y la administración profiláctica y terapéutica de compuestos quimioterapéuticos seguros y eficaces. Hay que destacar que la administración a gran escala de quimioterapia entre una y tres veces al año en regiones endémicas ha reducido la transmisión, y la morbimortalidad de determinadas infecciones, como la filariasis linfática, la oncocercosis, la esquistosomiasis y los nematodos intestinales. Estas estrategias deben incluir también en la actualidad un esfuerzo para disminuir la transmisión de la infección por el VIH.

Dianas de la acción de los fármacos antiparasitarios

Como ya se ha mencionado, los parásitos son microorganismos eucariotas y, por lo tanto, los parásitos presentan más similitudes que diferencias con el huésped humano. Como consecuencia, numerosos fármacos antiparasitarios actúan sobre rutas (síntesis de ácidos nucleicos, metabolismo de carbohidratos) o dianas (función neuromuscular) compartidas tanto por el parásito como por el huésped. Por este motivo, el desarrollo de fármacos antiparasitarios seguros y eficaces basados en las **diferencias bioquímicas** entre el parásito y el huésped ha sido difícil. La **toxicidad diferencial** se consigue frecuentemente mediante la captación preferente, la alteración metabólica del fármaco por parte del parásito o las diferencias en la sensibilidad de dianas funcionalmente equivalentes en el parásito y el huésped. Afortunadamente, la mejor comprensión de la biología y la bioquímica básicas de los parásitos y del mecanismo de acción de los compuestos antimicrobianos lograda a lo largo de los últimos años se ha traducido en una ampliación de las posibles dianas específicas de los parásitos para el tratamiento antiparasitario. Cada vez más investigadores están explotando los proyectos genómicos recién completados sobre los parásitos protozoos para identificar posibles dianas farmacológicas para la detección selectiva de alto rendimiento. Los ejemplos de estrategias quimioterapéuticas que aprovechan las diferencias existentes entre el parásito y el huésped se relacionan en la tabla 71.1. Estas estrategias se expondrán con mayor detalle al describir cada uno de los compuestos.

Tabla 71.1

Estrategias quimioterapéuticas que aprovechan las diferencias entre el parásito y el huésped

Sitio único de ataque	Fármaco	Microorganismo
Mecanismo de concentración del fármaco exclusivo del parásito	Cloroquina	Género *Plasmodium*
Vía del ácido fólico (incapacidad del parásito para utilizar folato exógeno)	Pirimetamina o trimetoprima-sulfametoxazol	Géneros *Plasmodium* o *Toxoplasma*
Inhibidor del mecanismo dependiente de tripanotión para la reducción de los grupos tiol oxidados	Compuestos de arsénico, difluorometilornitina	Tripanosomas
Interferencia con neuromediadores exclusivos del parásito	Pamoato de pirantel, dietilcarbamazina	Género *Ascaris*
Interacciona con los canales de cloro, lo que determina una hiperpolarización de las células, parálisis y muerte de los parásitos	Ivermectina	Filaria
Interacción con la tubulina exclusiva de los parásitos	Bencimidazoles	Numerosos helmintos
Inhibición de la topoisomerasa II	Pentamidina	Tripanosomas
Inhibición de la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa	Nitazoxanida	*Cryptosporidium* y *Giardia*

Resistencia farmacológica

La resistencia frente a los fármacos antimicrobianos es un aspecto importante que hay que tener en cuenta al tratar las infecciones provocadas por patógenos bacterianos y por hongos y, sin duda, desempeña un papel notable en el tratamiento de las enfermedades parasitarias. Sin embargo, la comprensión de los fundamentos moleculares y genéticos de la resistencia a la mayoría de los fármacos antiparasitarios es bastante limitada. El mayor conocimiento de la epidemiología y los mecanismos de resistencia farmacológica puede proporcionar una información valiosa para un mejor uso de los fármacos existentes y para el desarrollo de fármacos nuevos. La utilización de marcadores moleculares de resistencia farmacológica ha supuesto una mejoría en las tareas de vigilancia y ha ayudado a comprender la extensión global de la resistencia farmacológica tanto en protozoos como en helmintos. Se han identificado marcadores moleculares de resistencia de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina, la sulfadoxina-pirimetamina, la atovacuona-proguanil y, en menor grado, a otros antipalúdicos. En el caso de la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina, los marcadores moleculares incluyen polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican una proteína transportadora de membrana vacuolar y enzimas implicadas en la síntesis de folato, respectivamente. Los parásitos que han desarrollado resistencia a la cloroquina y a la sulfadoxina-pirimetamina y posteriormente desarrollan resistencia a un tercer fármaco se denominan «multirresistentes» (MDR). Se ha observado que los pacientes infectados con plasmodios que contienen un número elevado de copias de *pfmdr1* (gen MDR 1 de *P. falciparum*), que codifica la PfPGH-1, una supuesta bomba transportadora, presentaban menor respuesta a la mefloquina, la quinina, la lumefantrina y combinaciones de artemisinina con estos fármacos. Más recientemente, el gen *pfcrt* (transportador resistente a la cloroquina) se ha asociado con la eliminación de fármacos en los parásitos cultivados y se han observado polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *pfcrt* en infecciones recurrentes tras tratamiento con arteméter-lumefantrina. La resistencia de *P. falciparum* a la atovacuona de la combinación atovacuona-proguanil se localiza en el mismo locus que determina la resistencia a la atovacuona en *Pneumocystis jirovecii*. Estos esfuerzos han llevado a realizar nuevos estudios y han ampliado los conocimientos sobre los mecanismos de resistencia farmacológica en *Trichomonas* (metronidazol), *Leishmania* (antimoniales pentavalentes), tripanosomas africanos (melarsoprol, pentamidina) y esquistosomas (oxamniquina). Se necesitan más conocimientos sobre los mecanismos de acción y resistencia a los compuestos antiparasitarios para optimizar la eficacia del tratamiento.

Fármacos antiparasitarios

Aunque el número de compuestos antiparasitarios eficaces es reducido en relación con el amplio abanico de fármacos antibacterianos, la lista se está ampliando (tabla 71.2). Ciertamente, uno de los objetivos primarios del tratamiento antiparasitario es similar al de la terapia antibacteriana, es decir, erradicar el microorganismo de manera rápida y completa. Sin embargo, con frecuencia los fármacos y los regímenes terapéuticos utilizados para las enfermedades parasitarias pretenden simplemente disminuir la carga parasitaria y/o evitar las complicaciones sistémicas de las infecciones crónicas. De este modo, los objetivos del tratamiento antiparasitario, aplicado principalmente en las áreas endémicas, pueden ser bastante diferentes de los considerados normalmente para el tratamiento de la infección microbiana en Estados Unidos u otros países desarrollados. Dada la significativa toxicidad de muchos de estos compuestos, debe valorarse en cada caso la necesidad del tratamiento frente a la toxicidad del fármaco. La decisión de prescindir del tratamiento puede ser a menudo correcta, principalmente cuando el fármaco pueda provocar efectos adversos graves.

Tabla 71.2

Mecanismos de acción e indicaciones clínicas en los principales agentes antiparasitarios

Clase de fármaco	Mecanismo de acción	Ejemplos	Indicaciones clínicas
AGENTES ANTIPROTOZOARIOS			
Metales pesados: compuestos del arsénico y derivados del antimonio	Inactivación de los grupos sulfhidrilo Alteración de la glucólisis	Melarsoprol, estibogluconato de sodio, antimoniato de meglumina	Tripanosomiasis, leishmaniasis
Análogos de la aminoquinolina	Se acumulan en las células parasitadas Interfieren en la replicación del ADN Se unen a la ferroprotoporfirina IX Aumentan el pH intravesicular Interfieren en la digestión de la hemoglobina	Cloroquina, mefloquina, quinina, primaquina, halofantrina, lumefantrina	Profilaxis y tratamiento del paludismo Cura radical (exoeritrocitario únicamente primaquina)
Antagonistas del ácido fólico	Inhiben la dihidropteroato sintetasa y la dihidrofolato reductasa	Sulfamidas, pirimetamina, trimetoprima	Toxoplasmosis, paludismo, ciclosporiosis
Inhibidores de la síntesis proteica	Bloquean la síntesis peptídica en los ribosomas	Clindamicina, espiramicina, paromomicina, tetraciclina, doxiciclina	Paludismo, babesiosis, amebiasis, criptosporidiosis, leishmaniasis
Diamidinas	Incierto Se unen al ADN Inhiben la síntesis de dihidrofolato reductasa, ADN, ARN y proteínas Interfieren en el transporte de aminoácidos	Pentamidina	Neumocistosis, leishmaniasis, tripanosomiasis
Nitroimidazoles	Incierto Inhiben la síntesis de proteínas y de ARN Inhiben el metabolismo de la glucosa e interfieren en la función mitocondrial	Metronidazol, benznidazol, tinidazol	Amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)

Nitrofuranos	Deplecionan glutatión, tripanotiona y metalotioneína Estrés oxidativo	Nifurtimox	Enfermedad de Chagas, estados tardíos de tripanosomiasis africana *(Trypanosoma brucei gambiense)*
Sesquiterpenos	Reaccionan con el grupo hemo, y provocan la lesión por radicales libres en las membranas del parásito (artemisininas) Inhiben la metionina aminopeptidasa tipo 2 (fumagilina) Inhiben la síntesis de ARN y ADN (fumagilina)	Artemisinina, arteméter, artesunato Fumagilina	Paludismo (artemisininas)
Análogo de la ornitina	Inhibe la ornitina descarboxilasa Interfiere en el metabolismo de las poliaminas	Difluorometilornitina	Tripanosomiasis africana
Análogo de la fosfocolina	Alteración de las vías de transducción de señales de la célula y del metabolismo lipídico, inducción de la muerte celular por apoptosis	Miltefosina	Leishmaniasis
Acetanilida	Desconocido	Furoato de diloxanida	Amebiasis intestinal
Naftilamina sulfato	Inhibe la *sn*-glicerol-3-fosfato oxidasa y la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, y provoca un descenso en la síntesis de ATP	Suramina	Tripanosomiasis africana
Tiazólidos	Inhiben la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa	Nitazoxanida	Criptosporidiosis, giardiasis
AGENTES ANTIHELMÍNTICOS			
Bencimidazoles	Inhiben la fumarato reductasa Inhiben el transporte de glucosa Alteran la función de los microtúbulos	Mebendazol, tiabendazol, albendazol	Antihelmínticos de amplio espectro: nematodos, cestodos
Tetrahidropirimidina	Bloquea la acción neuromuscular Inhibe la fumarato reductasa	Pamoato de pirantel	Ascariasis, oxiuros, anquilostomas
Piperazinas	Provocan parálisis neuromuscular Estimulan las células fagocitarias	Piperazina, dietilcarbamazina	Filariasis linfática Larva migratoria visceral
Avermectinas	Bloquean la acción neuromuscular Hiperpolarizan las células musculares y nerviosas Inhiben la reproducción de las filarias	Ivermectina	Infecciones por filarias, estrongiloidiasis, ascariasis, sarna
Pirazinoisoquinolina	Es un agonista del calcio Provoca contracciones musculares tetánicas Produce rotura de tegumentos Presenta sinergismo con las defensas del huésped	Prazicuantel	Antihelmínticos de amplio espectro: cestodos, trematodos
Fenol	Desacopla la fosforilación oxidativa	Niclosamida	Tenias intestinales
Quinolona	Alquila el ADN Inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas	Bitionol, oxamniquina	Paragonimiasis, esquistosomiasis
Organofosfatos	Anticolinesterasa Bloquean la acción neuromuscular	Metrifonato	Esquistosomiasis
Naftilamidina sulfato	Inhibe la glicerolfosfato oxidasa y la deshidrogenasa	Suramina	Oncocercosis

ADN, ácido desoxirribonucleico; *ARN*, ácido ribonucleico; *ATP*, trifosfato de adenosina.

Los individuos inmunodeprimidos plantean un problema especial con relación al tratamiento antiparasitario. Por otra parte, la **profilaxis,** como la administrada en el caso de la toxoplasmosis, puede ser eficaz en la prevención de la infección. Sin embargo, una vez que se ha establecido la infección, la curación radical puede no ser posible y podría estar indicado un **tratamiento supresor** a largo plazo. En ciertas enfermedades, como la criptosporidiosis y la microsporidiosis, no se dispone con facilidad de ningún tratamiento eficaz (curativo), por lo que es preciso evitar una toxicidad innecesaria al proporcionar un tratamiento de soporte al paciente.

El resto de este capítulo ofrece una visión general de las principales clases de fármacos antiprotozoarios y antihelmínticos. La tabla 71.2 describe estos y otros compuestos antiparasitarios, sus mecanismos de acción y sus indicaciones clínicas. El tratamiento de las infecciones específicas se expone en los capítulos que tratan sobre cada uno de los parásitos. La bibliografía de este capítulo cita diversas revisiones excelentes con una información más completa y sobre los compuestos antiparasitarios disponibles.

Fármacos antiprotozoarios

De manera semejante a los fármacos antibacterianos y antifúngicos, los fármacos antiprotozoarios actúan generalmente frente a células jóvenes en fase de proliferación relativamente rápida. Con mayor frecuencia estas moléculas se dirigen contra la síntesis de ácidos nucleicos, la síntesis de proteínas o ciertas rutas metabólicas (p. ej., el metabolismo del folato) exclusivas de los parásitos protozoos.

Metales pesados

Entre los metales pesados utilizados en el tratamiento de las parasitosis figuran los compuestos de arsénico (melarsoprol) y de antimonio (estibogluconato de sodio, antimoniato de meglumina). Se considera que estos compuestos oxidan los grupos sulfhidrilo de enzimas que son catalizadores esenciales en el metabolismo de los carbohidratos. El compuesto melarsoprol inhibe la piruvato cinasa del parásito, lo que provoca una disminución de las concentraciones de trifosfato de adenosina (ATP), piruvato y fosfoenolpiruvato. Los compuestos de arsénico inhiben también la *sn*-glicerol-3-fosfato oxidasa, que es necesaria para la regeneración de nicotinamida adenina dinucleótido en los tripanosomas, aunque no se observa en las células de los mamíferos. Los compuestos de antimonio, estibogluconato de sodio y antimoniato de meglumina inhiben la enzima glucolítica fosfofructocinasa y ciertas enzimas del ciclo de Krebs en parásitos pertenecientes al género *Leishmania*. También se ha demostrado que interfieren en el metabolismo del glutatión y la tripanotiona, lo que aumenta la sensibilidad de estos microorganismos al estrés oxidativo. En cada caso, la inhibición del metabolismo del parásito es **parasiticida.** Desgraciadamente, los compuestos de metales pesados son tóxicos para el parásito y para el huésped. La toxicidad es mayor en las células que son metabólicamente más activas, como las células neuronales, las células tubulares renales, las células intestinales y las células progenitoras de la médula ósea. Su toxicidad diferencial y su valor terapéutico están ampliamente relacionados con la captación aumentada por parte del parásito y su intensa actividad metabólica.

El melarsoprol es el fármaco de elección para la tripanosomiasis que afecta al sistema nervioso central. Puede atravesar la barrera hematoencefálica y es eficaz en todos los estadios de la tripanosomiasis. Los compuestos de antimonio se encuentran restringidos al tratamiento de la leishmaniasis. Los compuestos antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio son fármacos destacados en el tratamiento de la leishmaniasis y son activos frente a todas las formas de la enfermedad. Normalmente, la leishmaniasis diseminada precisa un tratamiento prolongado y las recaídas son frecuentes. A pesar de que en todo el mundo se utilizan antimoniales para el tratamiento de las leishmaniasis desde hace más de seis décadas con pocas pruebas de resistencia, la resistencia adquirida se ha convertido en una amenaza clínica en estos últimos años. Dicha resistencia hasta ahora solo afecta a *Leishmania donovani*, responsable de la leishmaniasis visceral en la región hiperendémica de Bihar, India. Muchos de los mecanismos de resistencia propuestos entre las diferentes especies de *Leishmania* suponen una concentración intracelular reducida del fármaco activo, bien por una menor captación o por un aumento de la salida desde la célula.

Análogos de la aminoquinolina

Entre los análogos de la aminoquinolina se incluyen las 4-aminoquinolinas (cloroquina, hidroxicloroquina y amodiaquina), los alcaloides de la cinchona (quinina, quinidina), las 8-aminoquinolinas (primaquina) y las quinolinas sintéticas (mefloquina, halofantrina, lumefantrina). Todos estos compuestos presentan actividad frente al paludismo y se acumulan preferentemente en los eritrocitos parasitados. Se han propuesto diversos mecanismos de acción, entre los que figuran: 1) la unión al ácido desoxirribonucleico (ADN) y la interferencia en la replicación del ADN; 2) la unión a la ferroprotoporfirina IX liberada de la hemoglobina en los eritrocitos infectados, lo que genera un complejo tóxico, y 3) la elevación del pH de las vesículas ácidas intracelulares del parásito, lo que interfiere con su capacidad de degradar la hemoglobina. La quinina, la quinidina, las 4-aminoquinolinas y las quinolinas sintéticas destruyen rápidamente el estadio eritrocitario del paludismo; así pues, pueden ser utilizados como **tratamiento profiláctico** para prevenir la enfermedad clínica o de **forma terapéutica** para interrumpir un episodio agudo. Las 8-aminoquinolinas (p. ej., primaquina) se acumulan en las células tisulares y destruyen los estadios extraeritrocitarios (hepáticos) del paludismo, lo que da como resultado una resolución radical de la infección.

La cloroquina continúa siendo el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de las cepas sensibles de plasmodio. La cloroquina es activa frente a las cinco especies de *Plasmodium (P. falciparum, P. knowlesi, P. vivax, P. ovale, P. malariae)* y es tolerada satisfactoriamente, es económica y eficaz por vía oral. No obstante, la resistencia de *P. falciparum* frente a la cloroquina se encuentra extendida en Asia, África y Sudamérica, lo que limita enormemente la utilización de este fármaco. De igual forma, se ha descrito la presencia de resistencia de *P. vivax* frente a este fármaco en Papúa Nueva Guinea, las Islas Salomón, Indonesia y Brasil.

La quinina se utiliza principalmente para tratar la infección por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. Presumiblemente, también es un fármaco activo frente a las cepas de *P. vivax* resistentes a la cloroquina. La quinina se utiliza por vía oral únicamente para el tratamiento de los episodios leves y, de forma endovenosa, para tratar los episodios agudos de infección por *P. falciparum* MDR. La quinina y la quinidina son bastante tóxicas y no son parasiticidas de forma rápida; por este motivo nunca se utilizan en monoterapia, sino que se usan con frecuencia asociadas a un antibiótico con actividad antipalúdica, como la sulfamida o la tetraciclina.

La mefloquina es un fármaco antipalúdico derivado del 4-quinolinmetanol que se utiliza para la profilaxis y el tratamiento del paludismo producido por *P. falciparum*. Proporciona un elevado grado de actividad frente a la mayoría de los parásitos resistentes a la cloroquina. Sin embargo, se han descrito cepas de *P. falciparum* resistentes a la mefloquina en el Sudeste Asiático y en África.

La halofantrina es un compuesto fenantreno-metanol sintético de eficacia demostrada para el tratamiento del paludismo por *P. vivax* y *P. falciparum*. No se recomienda para la profilaxis del paludismo debido a su toxicidad. La halofantrina es más activa que la mefloquina; sin embargo, existen resistencias cruzadas entre estos fármacos. Se considera un fármaco de segunda línea en el tratamiento del paludismo debido a su elevado coste y a su toxicidad.

La lumefantrina también es un compuesto fenantreno-metanol disponible solo como formulación fija, combinado con arteméter. Estudios realizados en Camboya han suscitado la posibilidad de que la combinación arteméter-lumefantrina esté perdiendo eficacia, con tasas de fracaso terapéutico del 15-30% en el tratamiento de infecciones por *P. falciparum*. Los alelos del gen *pfcrt* de tipo salvaje y varios mutantes se han relacionado con una sensibilidad alterada a la lumefantrina y a la artemisinina.

Antagonistas del ácido fólico

Los parásitos protozoarios, al igual que otros microorganismos, precisan ácido fólico para llevar a cabo la síntesis de ácidos nucleicos y, en última instancia, de ADN. Los protozoos son incapaces de absorber el folato exógeno y, por este motivo, son sensibles a los fármacos que inhiben la síntesis de folato. Entre los **antagonistas** del ácido fólico que son útiles para tratar las infecciones por protozoos se incluyen las diaminopirimidinas (pirimetamina y trimetoprima) y las sulfamidas. Estas moléculas inhiben pasos diferentes de la ruta del ácido fólico. Las sulfamidas inhiben la conversión del ácido aminobenzoico en ácido dihidropteroico. Las diaminopirimidinas inhiben la dihidrofolato reductasa, lo que bloquea de forma eficaz la síntesis de tetrahidrofolato, un precursor necesario para la formación de purinas, pirimidinas y ciertos aminoácidos. Estos fármacos son eficaces a concentraciones muy inferiores a las necesarias para inhibir la enzima de los mamíferos, por lo que puede conseguirse la selectividad. Cuando se utiliza una diaminopirimidina junto con una sulfamida se consigue un **efecto sinérgico** por bloqueo de dos pasos de una misma ruta metabólica, lo que da lugar a una inhibición muy eficaz del desarrollo protozoario.

La diaminopirimidina trimetoprima se utiliza junto con el sulfametoxazol para el tratamiento de la toxoplasmosis. Otra diaminopirimidina, la pirimetamina, presenta una elevada afinidad por la dihidrofolato reductasa de los esporozoos y ha sido muy eficaz, en combinación con las sulfamidas, para el tratamiento del paludismo y la toxoplasmosis. La resistencia a los compuestos antifolato se debe a mutaciones puntuales específicas en el centro activo de la dihidrofolato reductasa del parásito y se encuentra restringida, en gran medida, a distintas especies de plasmodios.

Inhibidores de la síntesis de proteínas

Diversos antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias muestran también actividad antiparasitaria *in vitro* e *in vivo*. Entre ellos se encuentran la clindamicina, la espiramicina, la tetraciclina y la doxiciclina.

La clindamicina y las tetraciclinas son activas frente al género *Plasmodium*, el género *Babesia* y diversas amebas. La doxiciclina se utiliza para la quimioprofilaxis del paludismo provocado por *P. falciparum* resistente a la cloroquina, mientras que la tetraciclina puede utilizarse junto con quinina para el tratamiento de la infección por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. La clindamicina puede ser útil en el tratamiento de la toxoplasmosis del sistema nervioso central. La espiramicina se recomienda como alternativa a los fármacos antifolato en el tratamiento de la toxoplasmosis. Aunque la espiramicina parece disponer de actividad *in vitro* frente al género *Cryptosporidium*, no se ha demostrado que sea eficaz clínicamente frente a la criptosporidiosis humana. Algunos estudios recientes sugieren que la paromomicina, un aminoglucósido clásico, puede ser al menos parcialmente eficaz en el tratamiento de la criptosporidiosis. La paromomicina, que no se absorbe de forma sistémica, se utiliza también como fármaco de segunda elección en el tratamiento de la amebiasis y la giardiasis. Se ha demostrado que el tratamiento de la filaria *Onchocerca volvulus* con doxiciclina inhibe el desarrollo del gusano, bloquea la embriogénesis y la fertilidad y reduce la viabilidad. La actividad de la doxiciclina en este microorganismo se debe a su acción sobre el simbionte bacteriano *Wolbachia*, que es fundamental para la biología del parásito y la patogenia de la enfermedad.

Diamidinas

La pentamidina, una diamidina, es un fármaco relativamente tóxico. No se ha definido con claridad su mecanismo de acción y es posible que no sea uniforme frente a diferentes microorganismos. Puede inhibir a la dihidrofolato reductasa e interferir en la glucólisis aerobia en los protozoos. También puede interferir en el transporte de aminoácidos, precipita a nucleótidos y a coenzimas que contienen nucleótidos e inhiben el ADN, el ácido ribonucleico (ARN) y la síntesis de proteínas.

La pentamidina es eficaz para tratar las formas tisulares de *Leishmania* y las formas precoces (antes de afectar al sistema nervioso central) de la tripanosomiasis africana. No penetra en el sistema nervioso central; por tanto, no es útil en los estadios tardíos de la infección por *Trypanosoma brucei gambiense*. La pentamidina puede inhibir la actividad topoisomerasa II del cinetoplasto y actuar frente a los tripanosomas en parte mediante este mecanismo.

Nitroimidazoles

Entre los nitroimidazoles se incluyen el bien conocido compuesto antibacteriano metronidazol, así como el benznidazol y el tinidazol. El mecanismo de acción de estos compuestos es incierto. Se ha sugerido que inhiben la síntesis de ADN y de ARN, así como el metabolismo de la glucosa, e interfieren en la función mitocondrial. El metronidazol se une a los residuos de guanina y citosina del parásito, lo que provoca la pérdida de la estructura helicoidal y la rotura de las cadenas de ADN.

Los nitroimidazoles presentan una excelente penetración en los tejidos corporales y son, por este motivo, particularmente eficaces para el tratamiento de la amebiasis diseminada. El metronidazol es el fármaco de elección para la tricomoniasis y es eficaz en el tratamiento de la giardiasis. El benznidazol se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda y también puede ser beneficioso en las formas crónicas. El tinidazol parece ser más eficaz y menos mutagénico que el metronidazol, y ha sido aprobado recientemente por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento de la amebiasis, la giardiasis y la tricomoniasis vaginal.

Sesquiterpenos

Los sesquiterpenos son fármacos antimicrobianos representados por las artemisininas arteméter, dihidroartemisinina, arteéter y artesunato. Estos fármacos reaccionan con el grupo hemo y originan **lesiones por radicales libres** en las membranas de los parásitos. Las artemisininas conforman el grupo de fármacos antipalúdicos más activos y disponibles y originan una reducción fraccional de la biomasa del parásito de aproximadamente 10^4 por ciclo asexual. Las artemisininas son eficaces frente a pequeñas formas anulares y esquizontes en proceso de maduración de *P. vivax* y *P. falciparum*, los estadios que presentan una menor sensibilidad a las quinolonas o la quinina. Las formas anulares de un estadio más precoz se eliminan de inmediato (a las 6-12 horas) tras la exposición a las artemisininas. Los derivados de las artemisininas también son capaces de reducir el transporte de gametocitos y, por tanto, la transmisión. Estos fármacos son muy eficaces cuando se emplean en combinación con mefloquina, halofantrina o lumefantrina en el tratamiento del paludismo grave, incluido el ocasionado por *P. falciparum* MDR. Los tratamientos combinados basados en la artemisinina se consideran actualmente la mejor opción para el paludismo *falciparum*, ya que combinan compuestos no relacionados con distintas dianas moleculares (y, por tanto, mecanismos de resistencia distintos), lo que retrasa la aparición de resistencias. La resistencia a las artemisininas se ha asociado a cambios en un solo aminoácido en el dominio kelch de la proteína K13, con las consiguientes alteraciones en el desarrollo de la célula y la proteostasis. Hay que destacar la aparente eficacia de la mefloquina-artesunato en el tratamiento de una infección helmíntica, como la esquistosomiasis.

Atovacuona-proguanil

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona y el proguanil es un antifolato. La combinación de estos dos fármacos se utiliza como profilaxis y tratamiento del paludismo. La atovacuona inhibe el sistema de transporte de electrones en la mitocondria de los parásitos, bloquea la síntesis de ácidos nucleicos e inhibe la replicación. El proguanil inhibe de forma selectiva la dihidrofolato reductasa del plasmodio; sin embargo, cuando se combina con atovacuona reduce de forma directa la concentración eficaz a partir de la cual la atovacuona provoca el colapso del potencial de membrana de la mitocondria. La combinación atovacuona-proguanil resulta eficaz frente a todos los estadios del desarrollo de *P. falciparum* y se recomienda para la profilaxis y el tratamiento del paludismo *falciparum*. También es activa frente a los estadios eritrocitarios de *P. vivax* y *P. ovale* y muestra buena eficacia como tratamiento de las infecciones por *P. malariae*. Se han publicado pocos casos de fracaso y resistencia de *P. falciparum* frente a esta combinación de fármacos en relación con la mutación de un solo gen en el gen del citocromo b.

Miltefosina

La miltefosina es un análogo oral de la fosfocolina empleado como tratamiento de las leishmaniasis viscerales. Cada vez es más importante dadas las crecientes resistencias de las cepas de *Leishmania* a los antimoniales pentavalentes. La miltefosina interfiere con la transducción de señales de la célula, parece actuar sobre enzimas claves implicadas en el metabolismo de los lípidos éter presentes en la superficie de los parásitos e induce la muerte celular por apoptosis, aunque se ignora el mecanismo exacto de su actividad parasiticida. La miltefosina es activa frente a las cepas de *L. donovani* resistentes y sensibles a los antimoniales pentavalentes y se han publicado tasas de curaciones del 94-97% a los 6 meses en pacientes con una leishmaniasis visceral. La resistencia se debe a una menor captación del fármaco o a un aumento de salida del fármaco. Además de frente a especies de *Leishmania,* la miltefosina también es activa frente a *Trypanosoma cruzi, T. brucei, Entamoeba histolytica* y el género *Acanthamoeba*. La FDA autorizó en 2014 la miltefosina para el tratamiento de las formas visceral, mucocutánea y cutánea de leishmaniasis.

Nitazoxanida

La nitazoxanida es un nuevo derivado 5-nitrotiazol con una actividad de amplio espectro frente a múltiples protozoos y helmintos intestinales. La nitazoxanida inhibe la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa, una enzima esencial para el metabolismo energético anaerobio en los protozoos y en las bacterias anaerobias. El mecanismo de acción de este fármaco frente a los helmintos se desconoce. La nitazoxanida está autorizada en Estados Unidos como tratamiento de la criptosporidiosis y la giardiasis en pacientes inmunocompetentes mayores de 1 año de edad. También se ha demostrado su eficacia *in vitro* y/o *in vivo* frente a las infecciones provocadas por muchos protozoos y helmintos entéricos, como *Ascaris lumbricoides, Neobalantidium coli, Blastocystis, Cyclospora cayetanensis,* especies de *Echinococcus, E. histolytica, Fasciola hepatica, Ancylostoma duodenale, Hymenolepis nana, Cystoisospora belli, Taenia saginata, Trichomonas vaginalis* y *Trichuris trichiura.*

Otros fármacos antiprotozoarios

Se utilizan diversos fármacos en el tratamiento; sus mecanismos de acción (si se conocen) y sus aplicaciones clínicas se describen en la tabla 71.2.

Fármacos antihelmínticos

La estrategia para la utilización de los fármacos antihelmínticos es bastante diferente de la utilizada en los fármacos para el tratamiento de la mayoría de las infecciones protozoarias. La mayor parte de los fármacos antihelmínticos actúan frente a microorganismos adultos **no proliferativos,** mientras que las dianas suelen ser células más jóvenes y rápidamente proliferativas en el caso de los protozoos. El ciclo vital de los helmintos suele ser bastante complejo, y la adaptación a la supervivencia en el huésped humano depende en gran medida de: 1) la coordinación neuromuscular para los movimientos de nutrición y el mantenimiento de una localización favorable del gusano en el interior del huésped; 2) el metabolismo de los carbohidratos como principal fuente de energía, siendo la glucosa el sustrato primordial, y 3) la integridad microtubular, ya que la puesta y eclosión del huevo, el desarrollo larvario, el transporte de glucosa y la secreción y actividad enzimática se encuentran alterados cuando se modifican los microtúbulos. La mayoría de los fármacos antihelmínticos actúan frente a una de estas funciones bioquímicas en el microorganismo adulto.

Los mecanismos de acción y las indicaciones clínicas de los fármacos antihelmínticos más frecuentes se enumeran en la tabla 71.2.

Bencimidazoles

Los bencimidazoles son fármacos antihelmínticos de amplio espectro entre los que figuran el mebendazol, el flubendazol, el tiabendazol, el triclabendazol y el albendazol. La estructura básica de estos fármacos se compone de anillos de benceno e imidazol unidos entre sí. Se han propuesto tres mecanismos de acción para los bencimidazoles: 1) inhibición de la fumarato reductasa; 2) inhibición del transporte de glucosa, lo que provoca el agotamiento de las moléculas de glucógeno, la detención de la formación de ATP y la parálisis o la destrucción, y 3) alteración de la función microtubular. Los bencimidazoles inhiben el ensamblaje de los dímeros de tubulina en polímeros de tubulina de manera semejante a la colchicina, un potente fármaco antimitótico y embriotóxico. Debido a que la tubulina desempeña una función clave para la motilidad del parásito, se considera que los fármacos como los bencimidazoles, que se unen a la tubulina parasitaria, actúan frente a parásitos nematodos reduciendo o eliminando su motilidad.

Los bencimidazoles presentan un amplio espectro de actividad que abarca nematodos intestinales (géneros *Ascaris, Trichuris, Necator* y *Ancylostoma* y *Enterobius vermicularis*) y diversos cestodos (géneros *Taenia, Hymenolepis* y *Echinococcus*). El triclabendazol es el fármaco de elección para la fascioliasis y es una alternativa al prazicuantel en el tratamiento de la paragonimiasis y frente a otros trematodos intestinales. El mebendazol es activo frente a los nematodos intestinales y los cestodos descritos anteriormente. El tiabendazol es activo frente a una variedad de nematodos, pero sus efectos secundarios frecuentes y graves han limitado su uso sistémico primario al tratamiento de la estrongiloidiasis. El albendazol presenta un espectro similar al del mebendazol y podría tener una actividad mayor frente al género *Echinococcus.* Además de su actividad antihelmíntica de amplio espectro, el albendazol es activo frente al género *Giardia.* El albendazol se usa cada vez más combinado con dietilcarbamazina (DEC) o ivermectina para el tratamiento de las filariasis o loiasis; resulta especialmente útil como tratamiento de estas infecciones como parte de un régimen de dosis única en programas de quimioterapia en masa.

Tetrahidropirimidinas

El pamoato de pirantel, una tetrahidropirimidina, es un agonista colinérgico que presenta un potente efecto sobre las células musculares de los nematodos al unirse a los receptores colinérgicos, lo que provoca una despolarización celular y contracción muscular. Esta **acción paralizante** sobre los nematodos intestinales conduce a la expulsión del gusano del tubo digestivo del huésped.

El pamoato de pirantel no se absorbe fácilmente por el intestino y es activo frente al género *Ascaris,* oxiuros y anquilostomas. El oxantel, un análogo del pirantel, puede ser utilizado junto con este para proporcionar un tratamiento eficaz para los tres principales nematodos del suelo: *Ascaris,* anquilostomas y *Trichuris*.

Piperazinas

El antihelmíntico de tipo piperazina más empleado es la DEC. La DEC es sobre todo microfilaricida mediante la estimulación de los receptores colinérgicos y la despolarización de las células musculares, con la consiguiente parálisis de los gusanos. Sin embargo, otros indicios señalan que este fármaco potencia la adherencia de los leucocitos a las microfilarias, por lo que puede actuar alterando la membrana de superficie del parásito o estimulando de forma directa las células fagocitarias.

La DEC es activa frente a las filarias que provocan la ceguera de los ríos u oncocercosis *(O. volvulus)* y la filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*). No obstante, la destrucción de las microfilarias en los tejidos puede aumentar la patología en el huésped debido a la respuesta inflamatoria frente a los antígenos parasitarios y a endosimbiontes de *Wolbachia* liberados por el contacto con la DEC. Los datos recientes indican que el tratamiento con dosis única con DEC puede producir efectos antiparasitarios similares a los obtenidos con ciclos de 14 a 21 días sin los efectos secundarios graves observados en los regímenes con dosis múltiples. Además de su uso como tratamiento individual para las infecciones por filarias, la DEC se utiliza como parte de los programas de quimioterapia comunitaria en masa sola o en combinación con ivermectina o albendazol.

Avermectinas

La ivermectina, una avermectina, actúa mediante la interacción con un canal para el cloro en las membranas de las células nerviosas y musculares, lo que conduce a la hiperpolarización de las células afectadas, con la consiguiente parálisis y muerte de los parásitos. El fármaco inhibe también la función reproductora de la hembra adulta de *O. volvulus* y altera la capacidad de las microfilarias de esta especie de eludir el sistema inmunitario del huésped.

Aunque la ivermectina se utiliza ampliamente para tratar las infecciones por nematodos residentes en el intestino en animales domésticos y de granja, su utilización en el ser humano se limita principalmente al tratamiento de las filariasis linfática y ocular. La ivermectina es eficaz en el tratamiento de la estrongiloidiasis, así como frente a diversos parásitos nematodos intestinales frecuentes, como especies de *Ascaris, Trichuris* y *Enterobius*. Cuando se utiliza para el tratamiento de la filariasis, la ivermectina presenta menos efectos secundarios que la DEC y una dosis única puede llegar a eliminar las microfilarias durante 6 meses. La ivermectina presenta un notable efecto sobre las microfilarias de *O. volvulus* residentes en los tejidos y reduce la gravedad de la patología ocular observada en la oncocercosis. Debido a su capacidad para reducir drásticamente el número de microfilarias presentes en la piel de los individuos con oncocercosis, la ivermectina ha sido eficaz en la reducción de la transmisión de la oncocercosis en las áreas endémicas.

Pirazinoisoquinolinas

El prazicuantel, una pirazinoisoquinolina, es un antihelmíntico activo frente a un amplio espectro de trematodos y cestodos. El fármaco es captado rápidamente por los helmintos sensibles, en los que actúa como **agonista del calcio.** La entrada de calcio en diversas células comporta una elevación de las concentraciones intracelulares de este catión, lo que origina una contracción muscular tetánica y la destrucción del tegumento. El prazicuantel parece actuar de manera conjunta con el sistema inmunológico del huésped para producir un efecto antihelmíntico sinérgico. El fármaco produce la rotura de la superficie y el tegumento del parásito, lo que permite a los anticuerpos atacar los antígenos del parásito que normalmente no se encuentran expuestos en la superficie (fig. 71.1). Es probable que los daños irreversibles ocasionados al parásito tengan lugar cuando el complemento o los leucocitos del huésped son reclutados hacia los lugares donde se han unido los anticuerpos.

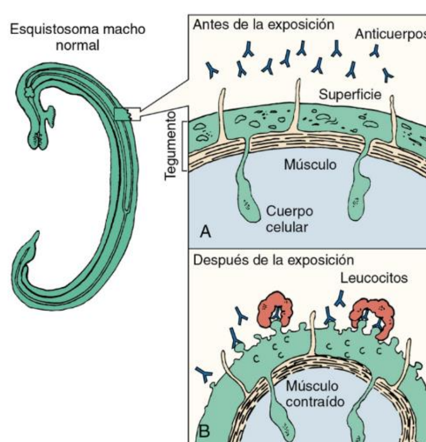


FIG. 71.1 Previamente a la exposición al prazicuantel, el esquistosoma es capaz de evitar los numerosos anticuerpos dirigidos frente a antígenos de superficie e internos. (A) Corte transversal de la superficie dorsal de un esquistosoma macho normal. Entre 1 y 2 segundos después de la exposición al prazicuantel, los músculos del esquistosoma se contraen debido al flujo hacia el interior de iones calcio hacia el tegumento del esquistosoma inducido por el fármaco. (B) El cambio en la permeabilidad de la superficie del esquistosoma frente a los iones externos inicia la aparición de pequeños agujeros y estructuras similares a globos, y hace que el parásito sea vulnerable a la adhesión de los leucocitos del huésped mediada por los anticuerpos, lo que destruye al helminto. (De Wingard Jr., L.B., et al., 1991. *Human Pharmacology: Molecular to Clinical.* Mosby, St. Louis, MO.)

El prazicuantel presenta una actividad de espectro muy amplio frente a los trematodos, como especies de los géneros *Fasciolopsis, Clonorchis, Opisthorchis, Paragonimus* y *Schistosoma*. Es también activo frente a cestodos como *Echinococcus, Taenia* y *Dipylidium*. Constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomiasis, la clonorquiasis, la opistorquiasis y la neurocisticercosis. En la actualidad existen indicios fiables de que el prazicuantel reduce la hepatoesplenomegalia y la hipertensión portal en la esquistosomiasis. La mayoría de las infecciones por tenias responden al prazicuantel. Este fármaco se emplea también para tratar la neurocisticercosis y las infecciones por equinococos y se puede administrar solo o combinado con albendazol.

Fenoles

La niclosamida, un fenol, es un antihelmíntico no absorbible con una actividad selectiva frente a las tenias intestinales. El fármaco es absorbido por los cestodos residentes en el intestino, aunque no por los nematodos. Actúa a través del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, lo que provoca una pérdida de ATP en el helminto; esto finalmente inmovilizará al parásito para ser expulsado con las heces. La niclosamida es eficaz en el tratamiento de las tenias intestinales en el ser humano y los animales.

Otros fármacos antihelmínticos

La tabla 71.2 describe otros fármacos antihelmínticos como la oxamniquina, el metrifonato y la suramina. Estos fármacos generalmente se consideran secundarios para el tratamiento de las infecciones por trematodos (oxamniquina y metrifonato) y filarias (suramina).

Bibliografía

Abubakar I, et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Brit J Clin Pharmacol*. 2007;63:387–393.

Aronson N, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016;63:e202–e264.

Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:508–534.

Edwards G, Krishna S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of parasitic infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:233–242.

Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:114–128.

Hastings I. How artemisinin-containing combination therapies slow the spread of antimalarial drug resistance. *Trends Parasitol*. 2011;27:67–72.

Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med*. 2007;357:1018–1027.

James CE, et al. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest?. *Trends Parasitol*. 2009;25:328–335.

Leder K, Weller PF. Antiparasitic agents. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Lin JT, et al. Drug-resistant malaria: the era of ACT. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:165–173.

Secor WE, Le Bras J, Clain J. Mechanisms of resistance to antiparasitic agents. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Talisuna AO, Bloland P, D'Alessandro U. History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2004;178:235–254.

Wingard Jr LB, et al. *Human pharmacology: Molecular to Clinical*. St Louis: Mosby; 1991.

Preguntas

1. ¿Cuáles son los obstáculos para el tratamiento y la profilaxis eficaces de las enfermedades parasitarias en los países con pocos recursos?
2. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento antiparasitario y en qué se diferencia del tratamiento antibacteriano?
3. ¿Por qué son importantes los análogos de la aminoquinolina?
4. ¿En qué se diferencia la estrategia de utilización de fármacos antihelmínticos de la de los fármacos administrados en las infecciones por protozoos?

72: Protozoos intestinales y urogenitales

Una veterinaria de 31 años refería haber experimentado diarrea durante 2 semanas. Describía la diarrea como poco densa, acuosa y no sanguinolenta. La paciente refirió de 10 a 14 deposiciones diarreicas por día, con una frecuencia no alterada por diversas medicaciones antidiarreicas de venta sin receta médica. La exploración física reveló que era una mujer normalmente desarrollada y con un buen estado nutricional que parecía algo fatigada y ligeramente deshidratada. Los resultados de las exploraciones diagnósticas incluyeron una prueba serológica negativa para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), una exploración sigmoidoscópica normal y un cultivo de heces negativo para patógenos bacterianos. El examen microscópico de las heces no diagnosticó la presencia de leucocitos, y la prueba para la toxina de *Clostridium difficile* arrojó igualmente resultados negativos. Se remitió una muestra fecal para el examen de huevos y parásitos y, posteriormente a las medidas de concentración adecuadas, se observaron ovoquistes ácido-alcohol resistentes.

1. ¿Qué parásito se observó en las heces de la paciente?
2. ¿Cuál es la probable fuente de infección de esta mujer?
3. Si fuese VIH positiva, ¿qué otros patógenos intestinales deberían considerarse?
4. ¿Qué otros métodos, además de la microscopia óptica, podrían utilizarse para el diagnóstico de la infección?
5. ¿Debería esta paciente recibir algún tratamiento antimicrobiano específico? En caso afirmativo, ¿qué tratamiento podría prescribirse? En caso negativo, ¿por qué no?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente relevantes

Amebas (Amebozoa)

Palabras clave

Protozoos, amebas, trofozoíto, quiste, amebiasis intestinal, amebiasis extraintestinal, amebiasis hepática, úlcera con forma de matraz, *Entamoeba*.

Biología, virulencia y enfermedad

- Organismos unicelulares primitivos con un ciclo vital sencillo en dos estadios.
- La motilidad se realiza mediante la extensión de un seudópodo (falso pie).
- La mayoría de las amebas que se encuentran en seres humanos son comensales.
- Patógenos para el ser humano: *Entamoeba histolytica* (el más importante), *E. polecki*.

Epidemiología

- *E. histolytica* tiene una distribución mundial, con una incidencia máxima en regiones tropicales y subtropicales.
- En algunas zonas está infectada hasta el 50% de la población (prevalencia media del 10 al 15%); la prevalencia en Estados Unidos es del 4-5%.
- Muchos portadores son asintomáticos; se eliminan quistes con las heces (reservorio).
- La principal fuente de contaminación de alimentos y agua es el portador asintomático que elimina quistes.

Diagnóstico

- El estudio microscópico de las heces permite identificar quistes y trofozoítos de *E. histolytica*.
- Se debe diferenciar de especies de amebas no patógenas y comensales.
- Pruebas serológicas específicas pueden confirmar el diagnóstico.
- El examen de muestras de heces puede ser negativo en la amebiasis extraintestinal.
- Nuevos métodos diagnósticos: antígeno fecal, PCR, sonda de ADN.

Tratamiento, prevención y control

- La amebiasis aguda se trata con metronidazol, seguido por yodoquinol, furoato de diloxanida o paromomicina.
- El estado de portador se puede erradicar con yodoquinol, furoato de diloxanida o paromomicina.
- La eliminación del ciclo de infección precisa la introducción de medidas de saneamiento adecuadas, educación sobre las vías de transmisión, cloración y filtrado de los suministros de agua.
- Los viajeros a países en desarrollo deben evitar el consumo de agua (incluyendo cubitos de hielo), evitar las frutas no peladas y las verduras crudas, hervir el agua y limpiar cuidadosamente frutas y verduras antes de consumirlas.

Ciliados (Metamonada [antiguamente flagelados])

Palabras clave

Giardiasis, tricomoniasis, huevo de gusano, corriente contaminada, prueba de antígenos en heces, cilios, preparación en fresco, diarrea, deficiencia de IgA.

Biología, virulencia y enfermedad

- Metamonada con importancia clínica: *Giardia duodenalis (lamblia/intestinalis), Dientamoeba fragilis, Trichomonas vaginalis.*
- El ciclo vital de *G. duodenalis* tiene estadios de quiste y trofozoíto; *D. fragilis* tiene un estadio de trofozoíto (estadio de quiste en ratones); *T. vaginalis* solo tiene estadio de trofozoíto.
- La mayoría de los ciliados se mueven por el batido de los cilios, lo que impulsa al microorganismo en su entorno líquido.
- La infección por *G. duodenalis* se inicia por la ingestión de quistes; estado de portador asintomático (50% de las personas infectadas); la enfermedad sintomática varía desde diarrea leve hasta síndrome de malabsorción grave.
- La mayoría de las infecciones por *D. fragilis* son asintomáticas.
- *T. vaginalis* produce infecciones urogenitales.
- Las enfermedades producidas por Metamonada se deben a irritación mecánica e inflamación de la mucosa gastrointestinal y genitourinaria *(Trichomonas).*

Epidemiología

- *G. duodenalis* tiene una distribución mundial.
- La giardiasis se contrae por vía fecal-oral.
- Factores de riesgo de giardiasis: malas condiciones sanitarias, viaje a zonas endémicas conocidas, consumo de agua tratada de forma inadecuada, centros de día, prácticas sexuales orales-anales.
- *D. fragilis* tiene una distribución mundial; transmisión por las vías fecal-oral y oral-anal.
- *T. vaginalis* tiene una distribución mundial; transmisión principalmente por contacto sexual.

Diagnóstico

- *Giardia* se puede detectar mediante estudio microscópico de muestras de heces o aspirado duodenal.
- Detección del antígeno fecal de *Giardia* mediante enzimoinmunoanálisis y microscopia con fluorescencia.
- La infección por *D. fragilis* se diagnostica mediante el estudio microscópico de muestras de heces.
- Tricomoniasis: estudio microscópico de la secreción vaginal o uretral.

Tratamiento, prevención y control

- Fármaco de elección para el tratamiento de la giardiasis (tanto en pacientes sintomáticos como en portadores): metronidazol o nitazoxanida; alternativas: furazolidona, tinidazol, paromomicina, albendazol, quinacrina.
- La prevención y el control de la giardiasis suponen evitar agua y alimentos contaminados.
- No hay consenso sobre el mejor tratamiento de las infecciones por *D. fragilis;* la infección se puede evitar con condiciones higiénicas adecuadas.
- El fármaco de elección para la tricomoniasis es el metronidazol; otras prácticas preventivas importantes son higiene personal, no compartir artículos de baño y ropa y prácticas sexuales seguras.

Ciliados (Ciliophora)

Palabras clave

Macronúcleo, heces de cerdo, citostoma, cilios, ulceración intestinal.

Biología, virulencia y enfermedad

- Protozoos cuya locomoción supone el movimiento coordinado de hileras de estructuras similares a cabellos (cilios).
- Los cilios son estructuralmente similares a los flagelos, aunque habitualmente son más cortos y numerosos.
- *Neobalantidium coli:* único parásito de Ciliophora de seres humanos.
- *N. coli* posee una boca primitiva en forma de embudo llamada cistostoma, un núcleo grande y contráctil implicado en la reproducción, vacuolas alimenticias y dos vacuolas contráctiles.
- La enfermedad producida por *N. coli* es similar a la amebiasis; los síntomas incluyen dolor abdominal espontáneo y a la palpación, tenesmo, náuseas, anorexia, heces acuosas con sangre y pus, ulceración de la mucosa intestinal; infección extraintestinal muy infrecuente.

Epidemiología

- *N. coli* está distribuido en todo el mundo; los principales reservorios son ganado porcino y monos.
- Las infecciones se transmiten por vía fecal-oral.
- Brotes asociados a contaminación de suministros de agua por heces de cerdo.
- En los brotes ha habido propagación de persona a persona.
- Los factores de riesgo incluyen contacto con ganado porcino y malas condiciones higiénicas.

Diagnóstico

- Estudio microscópico de las heces para detectar trofozoítos y quistes.

Tratamiento, prevención y control

- El fármaco de elección es la tetraciclina; el yodoquinol y el metronidazol son alternativas.
- Medidas preventivas importantes: higiene personal, mantenimiento de las condiciones sanitarias, vigilancia cuidadosa de las heces de cerdo.

Esporozoos

Palabras clave

Coccidios, ovoquiste, diarrea crónica, acidorresistencia, antígeno fecal, transmisión por el agua, frutas y verduras contaminadas.

Biología, virulencia y enfermedad

- Los esporozoos constituyen un grupo muy extenso de protozoos denominados Apicomplexa o Coccidia.
- Todos los esporozoos tienen características típicas: reproducción asexual (esquizogonia) y sexual (gametogonia); comparten huéspedes alternativos.
- Esporozoos intestinales: *Cystoisospora belli,* género *Sarcocystis,* género *Cryptosporidium, Cyclospora cayetanensis*.
- *C. belli:* coccidio parásito del epitelio intestinal; produce síndrome de malabsorción.
- El género *Sarcocystis* se puede detectar en muestras de heces; náuseas, dolor abdominal y diarrea después de ingerir carne infectada; pueden producirse infecciones musculares si se ingieren esporoquistes.
- El género *Cryptosporidium* produce enfermedad intestinal, habitualmente enterocolitis autolimitada caracterizada por diarrea acuosa sin sangre.
- *Cyclospora:* enfermedad autolimitada en huéspedes inmunocompetentes, prolongada en personas infectadas por el VIH.

Epidemiología

- Los microorganismos del género *Cystoisospora* están distribuidos en todo el mundo; la enfermedad es frecuente en pacientes con sida; la infección se ha descrito con una frecuencia creciente en pacientes sanos e inmunodeprimidos.
- El género *Sarcocystis* se aísla en ganado porcino y vacuno.
- El género *Cryptosporidium* está distribuido por todo el mundo.
- *C. hominis* y *C. parvum* producen la mayoría de las infecciones en seres humanos; *C. ubiquitum* y *C. felis* son patógenos emergentes en el ser humano.

Diagnóstico

- La infección por *C. belli* se diagnostica mediante el estudio cuidadoso de sedimento de heces concentrado.
- Se pueden detectar esporoquistes del género *Sarcocystis* en muestras de heces humanas.
- Se puede detectar el género *Cryptosporidium* en muestras de heces no concentradas procedentes de pacientes inmunodeprimidos con diarrea.
- El diagnóstico de la ciclosporiasis se basa en la detección microscópica de ovoquistes en las heces.
- Las infecciones por *Cryptosporidium* y *Cyclospora* se pueden diagnosticar mediante PCR.

Tratamiento, prevención y control

- *C. belli:* el tratamiento de elección es trimetoprima-sulfametoxazol; la prevención y el control se realizan manteniendo la higiene personal y el saneamiento y evitando el contacto sexual oral-anal.
- No hay tratamiento conocido para la sarcocistosis intestinal o muscular en seres humanos.
- No se ha desarrollado ningún tratamiento eficaz en general para las infecciones por *Cryptosporidium* en pacientes inmunodeprimidos; la nitazoxanida está aprobada por la FDA para el tratamiento de la criptosporidiosis en personas no inmunodeprimidas mayores de 12 meses.
- La ciclosporiasis se ha tratado con poco éxito con trimetoprima-sulfametoxazol.

FDA, Food and Drug Administration; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa.

Los protozoos pueden colonizar e infectar la bucofaringe, el duodeno y el intestino delgado, el colon y el aparato urogenital del ser humano. La mayoría de estos parásitos pertenecen a las amebas y los ciliados; sin embargo, también pueden observarse infecciones por parásitos ciliados o coccidios (v. tablas 67.4 y 70.2). Estos microorganismos se transmiten por **vía fecal-oral.** En

Estados Unidos, la transmisión de los protozoos intestinales es particularmente problemática en las guarderías, donde se han descrito diversas epidemias de diarrea provocada por los géneros *Giardia* o *Cryptosporidium*. En otras zonas del mundo, la extensión o la diseminación de las infecciones protozoarias intestinales puede controlarse, en parte, por la mejora de las condiciones sanitarias y por la cloración y el filtrado de los suministros de agua; sin embargo, estas medidas pueden ser difíciles o imposibles de conseguir en numerosos países en vías de desarrollo.

Amebas (Amebozoa)

Las amebas son microorganismos **unicelulares** primitivos. Su ciclo vital es relativamente sencillo y se divide en dos fases: la fase de crecimiento con movilidad activa (trofozoíto) y la fase quiescente resistente e infecciosa (quiste). La replicación se realiza mediante fisión binaria (división del trofozoíto) o mediante el desarrollo de numerosos trofozoítos en el interior del quiste multinucleado maduro. La motilidad se logra a través de la extensión de un **seudópodo** («falso pie») con la extrusión del ectoplasma celular y el posterior arrastre del resto de la célula, en un movimiento semejante al de un caracol, para reunirse con el seudópodo. Los trofozoítos amebianos permanecen móviles de forma activa mientras el entorno sea favorable. La forma quística se desarrolla cuando la temperatura ambiente o la humedad descienden.

La mayoría de las amebas observadas en el ser humano son microorganismos **comensales** *(Entamoeba coli, E. hartmanni, E. dispar, E. moshkovskii, E. gingivalis, Endolimax nana, Iodamoeba büttschlii)*. Sin embargo, *E. histolytica* es un importante patógeno para el ser humano. Otras amebas, principalmente *E. polecki*, pueden provocar enfermedad en el ser humano, aunque se detectan con escasa frecuencia. Ciertas amebas de vida libre (géneros *Naegleria, Balamuthia* y *Acanthamoeba*) se encuentran presentes en el suelo y en charcas de agua dulce templada o en piscinas y pueden ser patógenos oportunistas en el ser humano y provocar meningoencefalitis o queratitis (v. cap. 73).

Entamoeba histolytica

Fisiología y estructura

Las formas quísticas y los trofozoítos de *E. histolytica* se detectan en las muestras fecales procedentes de pacientes infectados (fig. 72.1). También pueden observarse trofozoítos en las criptas del intestino grueso. En heces recientes pueden observarse trofozoítos móviles, mientras que en las heces formadas los quistes constituyen, con frecuencia, las únicas formas que se reconocen. La distinción entre trofozoítos y quistes de *E. histolytica* y los de amebas comensales, como *E. coli*, reviste importancia en el diagnóstico de la amebiasis (tabla 72.1).

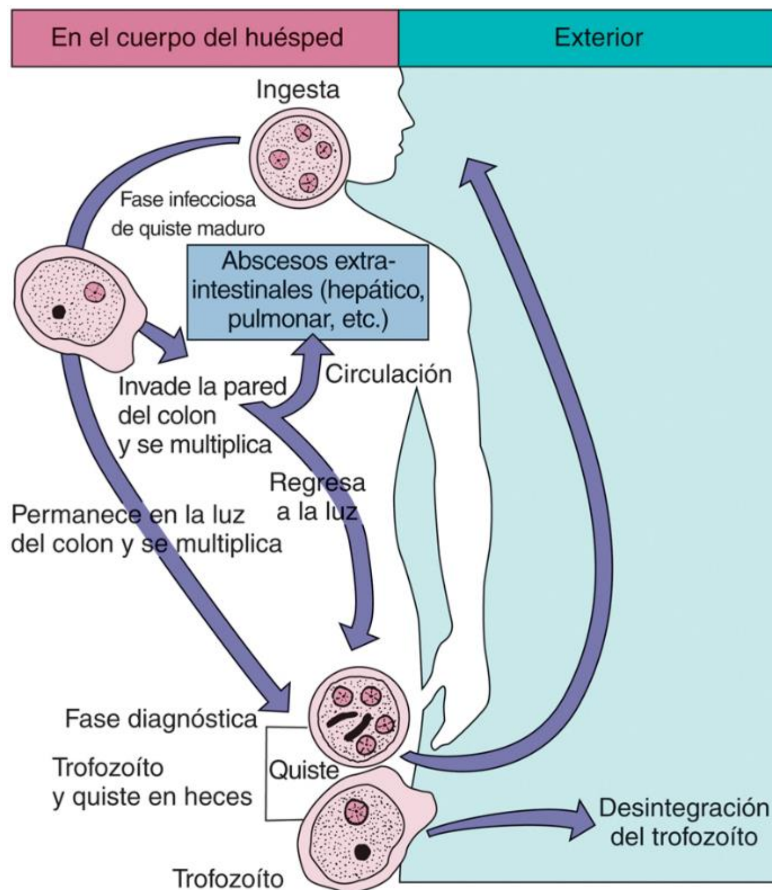


FIG. 72.1 Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*.

Tabla 72.1

Identificación morfológica de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba coli*

	E. histolytica [a]	*E. coli*
TAMAÑO (DIÁMETRO, µm)		
Trofozoíto	12-50 µm	20-30 µm
Quiste	10-20 µm	10-30 µm
Patrón de cromatina nuclear periférica	Anillo fino y disperso	Irregular, en grumos
Cariosoma	Central, nítido	Excéntrico, irregular
Eritrocitos ingeridos	Presentes	Ausentes
ESTRUCTURA QUÍSTICA		
Número de núcleos	1-4	1-8
Barras cromatoidales	Extremos redondeados	Extremos deshilachados, en esquirlas

[a] *E. histolytica* resulta indistinguible desde el punto de vista morfológico de las especies comensales *E. dispar, E. moshkovskii* y *E. bangladeshi.*

Patogenia

Después de ser ingeridos, los quistes pasan a través del estómago, donde la exposición al ácido gástrico estimula la liberación del trofozoíto patógeno en el duodeno. Los trofozoítos se dividen y provocan una extensa necrosis local en el intestino grueso. No se conoce adecuadamente el fundamento de esta destrucción tisular, aunque se atribuye a la producción de **citotoxinas.** La unión de los trofozoítos de *E. histolytica* a las células del huésped mediante una proteína de adhesión inhibida por la galactosa es necesaria para que se produzcan la citólisis y la necrosis. La lisis de las células epiteliales colónicas, los neutrófilos, los linfocitos y los monocitos humanos por parte de los trofozoítos se asocia con una alteración letal de la permeabilidad de membrana de las células del huésped, lo que provoca un aumento irreversible de las concentraciones intracelulares de calcio. La liberación de los constituyentes tóxicos de los neutrófilos como consecuencia de la lisis de estos neutrófilos puede contribuir a la destrucción tisular. Se observan úlceras en forma de matraz de la mucosa intestinal junto con inflamación, hemorragia e infección bacteriana secundaria. Puede producirse una invasión de la mucosa más profunda con extensión hacia la cavidad peritoneal. Esto puede conllevar la afectación secundaria de otros órganos, principalmente el hígado, aunque también los pulmones, el cerebro y el corazón. La amebiasis extraintestinal se asocia a la forma de trofozoíto. Las amebas se encuentran únicamente en los ambientes donde existe una presión de oxígeno reducida debido a que los protozoos son destruidos por las concentraciones ambientales de oxígeno.

Se ha empleado la unión a lectina, el análisis de cimodemo, el análisis genómico del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la tinción con anticuerpos monoclonales específicos como marcadores para identificar las cepas invasivas de *E. histolytica*. En la actualidad se sabe que la ameba identificada morfológicamente como *E. histolytica* representa, en realidad, cuatro especies distintas. La especie patógena es *E. histolytica* y las especies no patógenas son *E. dispar, E. moshkovskii* y *E. bangladeshi*. Los perfiles de cimodemo, así como las diferencias bioquímicas, moleculares e inmunológicas, son estables y refrendan la existencia de cuatro especies. Hay que destacar que estas cuatro especies resultan indistinguibles entre sí a nivel morfológico.

Epidemiología

E. histolytica presenta una distribución mundial. Aunque se encuentra en áreas frías como Alaska, Canadá y Europa Oriental, su incidencia es máxima en las regiones tropicales y subtropicales que presentan deficiencias sanitarias y aguas contaminadas. La prevalencia media de la infección en estas áreas es del 10-15% y de hasta el 50% de la población en algunas zonas. Muchos de los individuos infectados son portadores asintomáticos, lo que representa un reservorio para la diseminación de *E. histolytica* a otros individuos. La prevalencia de infección en Estados Unidos es del 4-5%.

Los pacientes infectados por *E. histolytica* eliminan trofozoítos no infecciosos y quistes infecciosos en sus heces. Los trofozoítos no pueden sobrevivir en el ambiente externo ni ser transportados a través del estómago si son ingeridos. Por este motivo, la principal fuente de contaminación de los alimentos y el agua es el portador asintomático que transmite los quistes. Este es un problema especialmente preocupante en los hospitales psiquiátricos y militares, así como en campos de refugiados, prisiones y centros de asistencia muy concurridos. Las moscas y las cucarachas también pueden actuar como vectores mecánicos para la transmisión de los quistes de *E. histolytica*. Las aguas residuales que contienen quistes pueden contaminar los sistemas de distribución del agua, manantiales, pozos y regadíos donde los excrementos humanos se utilizan como fertilizantes. Finalmente, los quistes pueden ser transmitidos por prácticas sexuales anales-orales y la amebiasis es prevalente en las poblaciones homosexuales. La transmisión directa de trofozoítos en los contactos sexuales puede provocar amebiasis cutánea.

Síndromes clínicos

El resultado de la infección puede provocar un estado de portador, amebiasis intestinal o amebiasis extraintestinal. Si la cepa de *E. histolytica* tiene escasa virulencia, el inóculo es reducido o el sistema inmunitario del paciente se encuentra intacto, los microorganismos pueden reproducirse y los quistes pueden ser eliminados en las muestras fecales sin síntomas clínicos. Aunque las infecciones por *E. histolytica* pueden ser asintomáticas, la mayoría de los individuos asintomáticos se encuentran infectados por las formas no invasivas *E. dispar* y *E. moshkovskii,* como ponen de relieve los perfiles de isoenzimas específicas (cimodemos), las pruebas basadas en ADN, su sensibilidad para la lisis mediada por el complemento y su incapacidad para aglutinarse en presencia de lectina concanavalina A. La detección de los portadores de *E. histolytica* en áreas con escasa endemicidad es importante desde el punto de vista epidemiológico.

Síndromes clínicos

El resultado de la infección puede provocar un estado de portador, amebiasis intestinal o amebiasis extraintestinal. Si la cepa de *E. histolytica* tiene escasa virulencia, el inóculo es reducido o el sistema inmunitario del paciente se encuentra intacto, los microorganismos pueden reproducirse y los quistes pueden ser eliminados en las muestras fecales sin síntomas clínicos. Aunque las infecciones por *E. histolytica* pueden ser asintomáticas, la mayoría de los individuos asintomáticos se encuentran infectados por las formas no invasivas *E. dispar* y *E. moshkovskii,* como ponen de relieve los perfiles de isoenzimas específicas (cimodemos), las pruebas basadas en ADN, su sensibilidad para la lisis mediada por el complemento y su incapacidad para aglutinarse en presencia de lectina concanavalina A. La detección de los portadores de *E. histolytica* en áreas con escasa endemicidad es importante desde el punto de vista epidemiológico.

Los pacientes con amebiasis intestinal desarrollan síntomas clínicos relacionados con la destrucción tisular localizada en el intestino grueso. Los síntomas comprenden dolor abdominal, cólicos y colitis con diarrea. La enfermedad más grave se caracteriza por la eliminación de numerosas heces sanguinolentas durante el día. Los signos sistémicos de infección (fiebre, leucocitosis, escalofríos) están presentes en los pacientes con amebiasis extraintestinal. El hígado se encuentra afectado de forma predominante debido a que los trofozoítos en sangre son retirados del torrente sanguíneo a medida que pasan por este órgano para ser eliminados. La formación de abscesos es frecuente (caso clínico 72.1). El lóbulo hepático derecho se ve afectado con una mayor frecuencia. Se observa dolor en la región hepática con hepatomegalia y elevación del diafragma.

Caso clínico 72.1 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y abscesos hepáticos amebianos

Liu y cols. (*J Clin Gastroenterol* 33:64-68, 2001) describieron el caso de un hombre homosexual de 45 años que desarrolló una amebiasis hepática e intestinal. El paciente consultó inicialmente por fiebre intermitente seguida de dolor en el hipocondrio derecho con diarrea. En el momento del ingreso estaba afebril y presentaba leucocitosis y alteraciones de las pruebas de función hepática. Los análisis de heces demostraron sangre oculta y leucocitos. Se realizó una colonoscopia y se detectaron múltiples úlceras bien definidas en el recto y el colon. El diagnóstico de colitis amebiana se confirmó mediante la identificación de numerosos trofozoítos en la biopsia del colon. El estudio ecográfico del abdomen mostró una gran masa heterogénea en el hígado, compatible con un absceso. El drenaje percutáneo del absceso obtuvo pus de aspecto achocolatado y el estudio de una biopsia del margen del absceso solo mostró material necrótico sin presencia de amebas. La amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa del ARN ribosómico 16S de la ameba fue positiva en el aspirado, lo que sugiere infección por *Entamoeba histolytica.* El paciente recibió metronidazol seguido de yodoquinol para erradicar las amebas de la luz. La anamnesis obtenida con posterioridad indicó que había viajado a Tailandia 2 meses antes de manifestarse la enfermedad. La serología para el VIH era también positiva. El paciente mejoró rápidamente con tratamiento antiamebiano y fue dado de alta con antirretrovirales.

Aunque los quistes de las amebas se detectan con frecuencia en las heces de hombres homosexuales, los estudios previos en países occidentales sugerían que casi todos los microorganismos identificados eran especies no patógenas, *Entamoeba dispar,* y se consideraba que la amebiasis invasiva era poco frecuente en individuos VIH positivos. Este caso ilustra que la amebiasis invasiva, como este absceso hepático con colitis por amebas, se puede asociar a la infección por el VIH. La posible asociación entre una amebiasis invasiva y la infección por el VIH se debería recordar en pacientes con antecedentes de viajes o que residen en áreas en las que *E. histolytica* es endémica.

Diagnóstico de laboratorio

La identificación de los trofozoítos de *E. histolytica* (fig. 72.2), de los quistes en las heces y de los trofozoítos en los tejidos es diagnóstica de una infección amebiana (v. tabla 72.1). Debe prestarse atención para distinguir entre estas amebas y las amebas comensales, así como entre estas amebas y los leucocitos polimorfonucleares. El examen microscópico de las muestras fecales es poco sensible debido a que los protozoos no suelen distribuirse en la muestra de forma homogénea y los parásitos se concentran en las úlceras intestinales y en los márgenes de los abscesos. Por este motivo deben recogerse múltiples muestras fecales. La amebiasis extraintestinal se diagnostica en ciertas ocasiones mediante la utilización de técnicas de diagnóstico por imagen del hígado u otros órganos. Las pruebas serológicas específicas, junto con el examen microscópico del material del absceso, pueden confirmar el diagnóstico. Virtualmente, todos los pacientes con amebiasis hepática y la mayoría (más del 80%) de los que tienen una variante intestinal presentan hallazgos serológicos positivos en el momento de la presentación clínica. Este hecho puede ser menos útil en las áreas endémicas, donde la prevalencia de resultados serológicos positivos es superior. Las exploraciones de las muestras fecales de pacientes con enfermedad extraintestinal arrojan, a menudo, resultados negativos. Además de las pruebas serológicas y de microscopia convencional, los investigadores han desarrollado diversas pruebas inmunológicas para la detección de antígenos fecales, así como estudios basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y en sondas de ADN para la detección de cepas patógenas de *E. histolytica* (frente a cepas no patógenas de *E. dispar* y *E. moshkovskii*). Estos nuevos métodos diagnósticos están disponibles en el mercado en la actualidad (v. cap. 70).

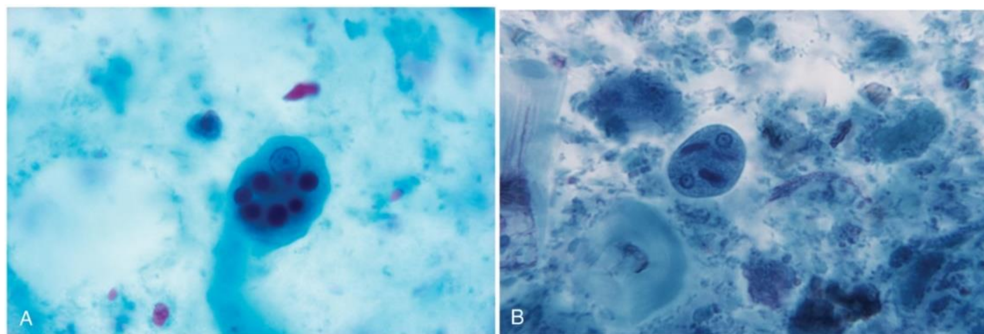


FIG. 72.2 Trofozoíto (A) y quiste (B) de *Entamoeba histolytica*. Los trofozoítos son móviles y presentan un tamaño variable entre 12 y 60 µm (promedio de 15 a 30 µm). El único núcleo de la célula es redondo con un punto central (cariosoma) y una distribución uniforme de gránulos de cromatina alrededor de la membrana nuclear. Los eritrocitos ingeridos pueden observarse en el citoplasma. Los quistes tienen un tamaño inferior (10 a 20 µm con un promedio de 15 a 20 µm) y contienen entre uno y cuatro núcleos (normalmente cuatro). En el citoplasma pueden observarse barras cromatoidales redondeadas. (De CDC Public Health Image Library.)

Tratamiento, prevención y control

La amebiasis aguda fulminante se trata con metronidazol, seguido de yodoquinol, furoato de diloxanida o paromomicina. El estado de portador asintomático puede erradicarse con yodoquinol, furoato de diloxanida o paromomicina. Como ya se ha señalado, la infección en el ser humano se contrae por consumo de alimentos o agua contaminados con heces humanas o como consecuencia de prácticas sexuales específicas. La eliminación del ciclo de infección precisa la introducción de medidas sanitarias adecuadas y la formación acerca de las vías de transmisión. La cloración y el filtrado de los suministros de agua pueden limitar la extensión de estas y otras infecciones por protozoos, aunque no constituye una posibilidad real en numerosos países en vías de desarrollo. Los médicos deben alertar a las personas que viajen a países en vías de desarrollo sobre los riesgos asociados al consumo de agua (incluidos los cubitos de hielo), frutas sin pelar y vegetales crudos. El agua ha de ser hervida y las frutas y vegetales deben lavarse de manera exhaustiva antes de consumirse.

Otras amebas intestinales

Otras amebas que pueden parasitar el tubo digestivo son *Entamoeba coli, E. hartmanni, E. polecki, E. nana, I. bütschlii* y especies de *Blastocystis*. *E. polecki,* una ameba que es principalmente un parásito de cerdos y monos, puede provocar enfermedad en el ser humano, la cual consiste en una diarrea leve y transitoria. El diagnóstico de la infección por *E. polecki* se confirma mediante la detección microscópica de quistes en las muestras fecales. El tratamiento es idéntico al empleado frente a las infecciones por *E. histolytica*.

El género *Blastocystis,* considerado previamente como levaduras no patógenas, en la actualidad es el centro de una considerable controversia sobre su posición taxonómica y su patogenicidad. Recientemente se ha incluido a *Blastocystis* dentro del reino Stramenopila (antes conocido como Chromista) en función de los análisis del ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 18S y otras pruebas moleculares. Clínicamente existen al menos 17 subtipos (genotipos) de *Blastocystis*, nueve de los cuales han sido detectados en las heces humanas. Por tanto, las cepas humanas de *Blastocystis,* que en el pasado se denominaban *B. hominis,* deberían llamarse género *Blastocystis,* ya que ningún subtipo es específico del ser humano. El microorganismo se encuentra en las muestras fecales de individuos asintomáticos y en individuos con diarrea persistente. Se ha sugerido que la presencia de grandes cantidades de estos parásitos (cinco o más por campo microscópico de aceite de inmersión), en ausencia de otros patógenos intestinales, es indicativa de enfermedad. Otros investigadores estiman que la «blastocistosis sintomática» se puede atribuir a un patógeno no detectable o a problemas intestinales funcionales. El microorganismo puede ser detectado en preparaciones en fresco o en frotis teñidos con tricromo de muestras fecales. El tratamiento con yodoquinol o metronidazol ha obtenido resultados satisfactorios en la erradicación de los microorganismos del intestino y en el alivio de los síntomas. Sin embargo, no se ha determinado aún el papel definitivo de este microorganismo en la enfermedad.

Las amebas intestinales no patógenas son importantes debido a que deben distinguirse de *E. histolytica, E. polecki* y el género *Blastocystis*. Esta afirmación es especialmente cierta para *E. coli,* bacteria que se detecta con frecuencia en las muestras fecales recogidas de los pacientes expuestos a alimentos o agua contaminados. La identificación exacta de las amebas intestinales exige un cuidadoso examen microscópico de las formas quísticas y de los trofozoítos presentes en las muestras fecales teñidas o no teñidas (v. tabla 72.1). Además, en la actualidad, *E. dispar* y *E. moshkovskii* pueden ser diferenciadas de *E. histolytica* por medio de reactivos inmunológicos específicos.

Ciliados (Metamonada [antiguamente flagelados] y Ciliophora)

Entre los Metamonada de importancia clínica figuran *Giardia duodenalis (lamblia/intestinalis), Dientamoeba fragilis* y *Trichomonas vaginalis*. También pueden observarse ciliados comensales no patógenos, como *Chilomastix mesnili* (entérico) y *T. tenax* (oral). Los microorganismos del género *Giardia,* igual que *E. histolytica,* presentan estadios de quiste y de trofozoíto en sus ciclos vitales. Sin embargo, no se ha descrito el estadio de quiste en especies pertenecientes al género *Trichomonas*. En los seres humanos se ha observado el estadio de quiste de *D. fragilis* (infrecuente), aunque es incierto el papel de la forma de quiste en la transmisión de la infección por *D. fragilis*. A diferencia de las amebas, la mayoría de los ciliados se mueven al batir los cilios que propulsan a los microorganismos a través de los medios líquidos. Las enfermedades producidas por Metamonada son principalmente el resultado de la irritación e inflamación mecánicas. Por ejemplo, *G. duodenalis (lamblia/intestinalis)* se une a las vellosidades intestinales mediante un disco adhesivo y provoca una lesión tisular localizada. La invasión de los tejidos con extensa destrucción tisular, como se observa en el caso de *E. histolytica,* es infrecuente en los ciliados.

Giardia duodenalis (G. lamblia; G. intestinalis)

La literatura científica se refiere a este microorganismo como *G. duodenalis, G. lamblia* y *G. intestinalis,* lo que refleja la ambigüedad acerca de la clasificación y nomenclatura de este parásito. Se necesitan más estudios para determinar grupos o nombres de las especies; sin embargo, *G. duodenalis* es actualmente la denominación de especie aceptada y será la utilizada en este capítulo.

Fisiología y estructura

Tanto la forma de quiste como de trofozoíto de *G. duodenalis* se detectan en las muestras fecales de los pacientes infectados (fig. 72.3).

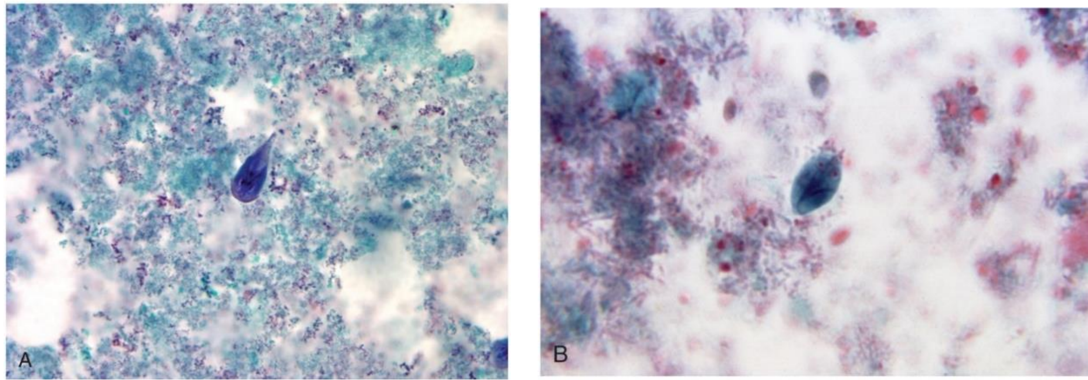


FIG. 72.3 Trofozoíto (A) y quiste (B) de *Giardia duodenalis*. Los trofozoítos tienen una longitud de 9 a 12 µm y una anchura de 5 a 15 µm. Se observan flagelos, así como dos núcleos con extensos cariosomas centrales, una amplia ventosa en forma de disco ventral para la unión del flagelado a las vellosidades intestinales y dos cuerpos parabasales oblongos por debajo del núcleo. En cuanto a su morfología, da la impresión de que los trofozoítos se encuentran «volviendo la cabeza» hacia el observador. Los quistes presentan un tamaño menor, de 8 a 12 µm de longitud y 7 a 10 µm de anchura. Se observan núcleos y cuatro cuerpos parabasales. (De CDC Public Health Image Library.)

Patogenia

La infección por *G. duodenalis* se inicia mediante la ingesta de quistes (fig. 72.4). La dosis infecciosa mínima para el ser humano está estimada en 10-25 quistes. El ácido del estómago estimula la rotura del quiste, con la liberación de trofozoítos en el duodeno y el yeyuno, donde los microorganismos se multiplican por **fisión binaria.** Los trofozoítos pueden unirse a las vellosidades intestinales mediante una prominente ventosa ventral en forma de disco. Aunque las puntas de las vellosidades pueden aparecer aplanadas y se puede observar una inflamación de la mucosa con hiperplasia de los folículos linfoides, no se manifiesta una necrosis tisular franca. Además, la extensión metastásica de la enfermedad más allá del tubo digestivo es muy infrecuente.

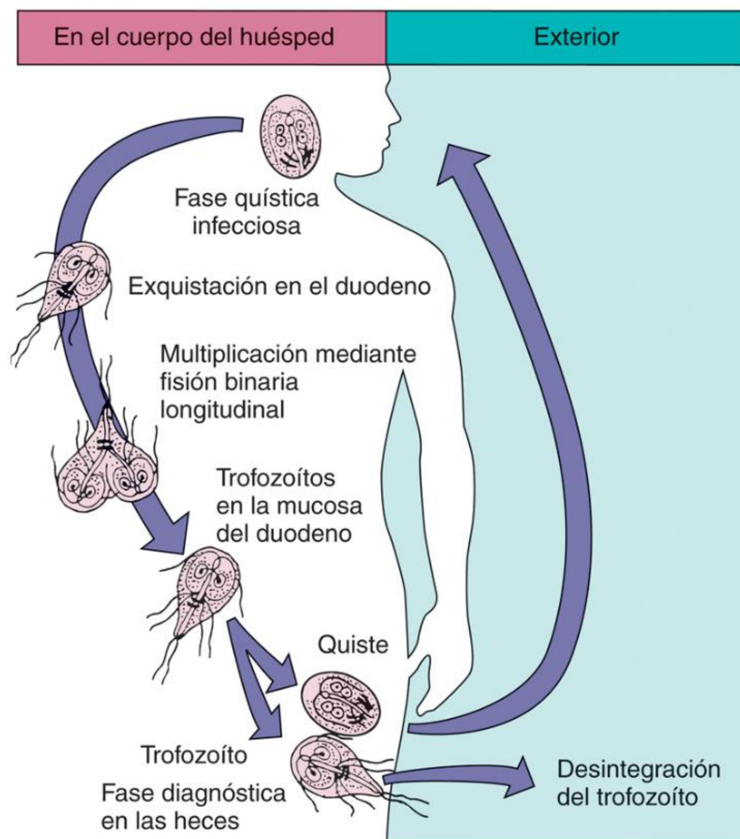


FIG. 72.4 Ciclo vital de *Giardia duodenalis*.

Epidemiología

El género *Giardia* está presente por todo el mundo y este microorganismo tiene una distribución selvática o en «entornos salvajes» en numerosos riachuelos, lagos y zonas montañosas. Esta distribución agreste se mantiene en los animales que actúan como reservorio, como los castores y las ratas almizcleras. La giardiasis se adquiere por el consumo de agua contaminada no tratada adecuadamente, el consumo de vegetales o frutas contaminados y no cocinados o mediante el contagio de persona a persona vía fecal-oral o anal-oral. El estadio de quiste es resistente a las concentraciones de cloro (1 a 2 partes por millón) que se utilizan en la mayoría de las instalaciones de tratamiento del agua. Así pues, el tratamiento adecuado del agua debe incluir productos químicos y procesos de filtración.

Como factores de riesgo asociados a las infecciones por *Giardia* figuran las condiciones sanitarias deficientes, los viajes a áreas endémicas conocidas, el consumo de agua tratada inadecuadamente (p. ej., de riachuelos de montaña contaminados), los centros de día y las prácticas sexuales anales-orales. Las infecciones pueden presentarse como formas epidémicas o endémicas en las guarderías y en otras instituciones y entre los familiares de niños infectados. Es fundamental mantener una escrupulosa atención al lavado de manos y al tratamiento de todos los individuos infectados para el control de la diseminación de la infección en estos contextos.

Síndromes clínicos

La infección por *Giardia* puede dar lugar a un estado de portador asintomático (observado en aproximadamente el 50% de los individuos infectados) o bien a una enfermedad sintomática que comprende desde la diarrea leve hasta un síndrome de malabsorción grave (caso clínico 72.2). El período de incubación antes de que se desarrolle la enfermedad varía entre 1 y 4 semanas (promedio de 10 días). El inicio de la enfermedad es súbito y se manifiesta con diarrea líquida y fétida, espasmos abdominales, flatulencia y esteatorrea. Rara vez se observa sangre o pus en las muestras fecales, una característica compatible con la ausencia de destrucción tisular. La recuperación espontánea generalmente se produce después de 10-14 días, aunque puede desarrollarse una enfermedad más crónica con múltiples recaídas. La enfermedad crónica es sobre todo un problema para los pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A o divertículos intestinales.

Caso clínico 72.2 Giardiasis resistente a fármacos

Abboud y cols. (*Clin Infect Dis* 32:1792-1794, 2001) describieron un caso de giardiasis resistente al metronidazol y al albendazol que se trató con éxito con nitazoxanida. El paciente era un hombre homosexual de 32 años con sida que ingresó en el hospital por una diarrea intratable. El estudio de las heces mostró numerosos quistes de *Giardia duodenalis (Giardia lamblia)*. El paciente fue tratado sin resultados cinco veces con metronidazol y albendazol sin observar mejoría de la diarrea o de la eliminación de quistes. Aunque se le administró también tratamiento antirretroviral combinado no resultó eficaz, y el análisis del genotipo del virus (VIH) mostró mutaciones asociadas a una elevada resistencia frente a la mayoría de los antirretrovirales. El paciente fue posteriormente tratado de la giardiasis con nitazoxanida y la diarrea se resolvió, y el estudio de eliminación de quistes en las heces fue negativo. La resistencia de la cepa infectante de *G. duodenalis* al metronidazol y al albendazol se confirmó con estudios *in vivo* e *in vitro*. La nitazoxanida se considera un tratamiento alternativo útil para las giardiasis resistentes.

Diagnóstico de laboratorio

Las muestras fecales deben ser examinadas con el inicio de la diarrea y los espasmos abdominales en busca de quistes y trofozoítos (v. fig. 72.3). La excreción de los microorganismos pertenecientes al género *Giardia* puede producirse en «chaparrones»; es decir, pueden observarse numerosos microorganismos en las heces obtenidas un día determinado y muy pocos o ninguno en las muestras obtenidas al día siguiente. Por este motivo, el médico nunca ha de aceptar los resultados negativos de una única muestra fecal como prueba de que el paciente no presenta parásitos intestinales. Debe recogerse una muestra fecal al día durante 3 días. Si los resultados del examen de las heces son permanentemente negativos en un paciente en el que se sospecha con gran probabilidad la presencia de giardiasis, pueden recogerse muestras adicionales mediante aspirado duodenal, enterotest o prueba del cordón o biopsia de la porción proximal del intestino delgado. Además de la microscopia convencional, se han comercializado ya diversas pruebas inmunológicas para la detección de **antígenos fecales.** Entre estas pruebas se incluye la contrainmunoelectroforesis, el enzimoinmunoanálisis, una prueba inmunocromatográfica y la tinción con inmunofluorescencia. Las sensibilidades descritas son del 88-98% y las especificidades del 87-100%. Numerosas publicaciones han documentado la mayor sensibilidad de los métodos de inmunoanálisis sobre el estudio microscópico rutinario de las heces para la detección de *Giardia*. Más recientemente, se han desarrollado varios análisis moleculares para la detección de *G. duodenalis* en muestras clínicas. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado paneles de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos multiplex, con sensibilidades y especificidades del 98-100% y el 99%, respectivamente.

Tratamiento, prevención y control

Es importante erradicar los microorganismos del género *Giardia* tanto de los portadores asintomáticos como de los que padecen enfermedad. El fármaco de elección es el metronidazol o la nitazoxanida, si bien la furazolidona, el tinidazol, la paromomicina, el albendazol o la quinacrina constituyen también alternativas aceptables. La prevención y el control de la giardiasis implican evitar el consumo de agua y alimentos contaminados, especialmente en viajeros y aficionados a las actividades al aire libre. El hervido del agua potable que se recoja en riachuelos y lagos o en los países con elevada incidencia de enfermedad endémica confiere protección frente a la infección. También se precisa mantener el funcionamiento adecuado de sistemas de filtración de los suministros de agua debido a que los quistes son resistentes a los procesos de cloración estándar. Deben realizarse campañas de salud pública para identificar el reservorio de la infección con el fin de evitar la diseminación de la enfermedad. Además, han de evitarse las conductas sexuales de alto riesgo.

Dientamoeba fragilis

Fisiología y estructura

D. fragilis fue clasificada inicialmente como una ameba; sin embargo, las estructuras internas del trofozoíto son típicas de un ciliado (Metamonada). Se ha descrito un estadio de quiste en los seres humanos, pero su papel en la transmisión es incierto.

Epidemiología

D. fragilis presenta una distribución mundial. El modo de transmisión de *D. fragilis* no se conoce totalmente. Ciertos profesionales consideran que el microorganismo puede ser transportado de una persona a otra en el interior del caparazón protector de los huevos de gusano, como los del oxiuro *Enterobius vermicularis*. También se transmite por las vías fecal-oral y anal-oral.

Síndromes clínicos

La mayoría de las infecciones por *D. fragilis* son asintomáticas, con colonización del ciego y el colon ascendente. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar enfermedad sintomática, que consiste en molestias abdominales, flatulencia, diarrea intermitente, anorexia y pérdida de peso. No existen pruebas de invasión tisular con este microorganismo, aunque se produce irritación de la mucosa intestinal.

Diagnóstico de laboratorio

La infección se confirma mediante el examen microscópico de las muestras de laboratorio en las que se observen los típicos trofozoítos. El trofozoíto es pequeño (5-12 µm) y tiene uno o dos núcleos. El cariosoma central se compone de cuatro a seis gránulos pequeños. La excreción del parásito puede fluctuar notablemente de un día a otro, por lo que puede ser necesaria la recogida de diversas muestras fecales. El examen de una muestra fecal tras la administración de un laxante también puede ser útil. Se dispone de varios análisis de PCR para la detección de *D. fragilis*, aunque ninguno de ellos está aprobado por la FDA en Estados Unidos.

Tratamiento, prevención y control

Para el tratamiento de la infección por *D. fragilis* se han empleado múltiples antimicrobianos diferentes con distinto grado de éxito. Entre ellos se encuentran la doxiciclina, el yodoquinol, el metronidazol, la paramomicina y el secnidazol. Sin embargo, no existe un consenso general acerca de cuál es el mejor abordaje para tratar las infecciones por este microorganismo. El reservorio para *D. fragilis* y el ciclo vital del microorganismo son desconocidos. Por este motivo, las recomendaciones específicas para la prevención y el control son difíciles. Sin embargo, pueden evitarse las infecciones manteniendo unas condiciones sanitarias adecuadas. La erradicación de las infecciones por microorganismos *Enterobius* puede reducir también la transmisión de la infección por *Dientamoeba*.

Trichomonas vaginalis

Fisiología y estructura

T. vaginalis no es un protozoo intestinal, sino la causa de infecciones urogenitales. Los cuatro cilios del microorganismo y la corta membrana ondulante son los responsables de su motilidad. *T. vaginalis* existe únicamente en la forma trofozoíto y se observa en la uretra y la vagina de mujeres y en la uretra y la próstata de hombres.

Epidemiología

El parásito presenta una distribución mundial; las relaciones sexuales son el principal modo de transmisión (fig. 72.5). Ocasionalmente, las infecciones se transmiten mediante fómites (artículos de aseo, ropa), aunque este tipo de transmisión está limitado por la labilidad de los trofozoítos. Los niños pueden infectarse al atravesar el canal del parto de la madre. Se ha descrito que la prevalencia de *T. vaginalis* en los países desarrollados es de un 5-20% en mujeres y de un 2-10% en hombres.

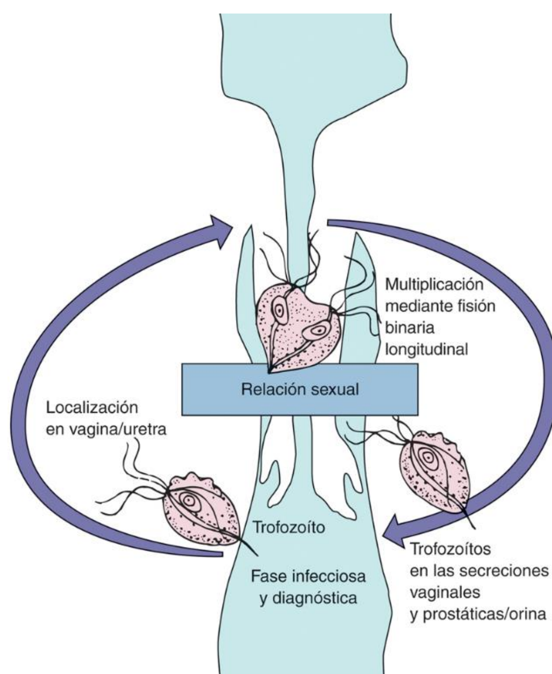


FIG. 72.5 Ciclo vital de *Trichomonas vaginalis*.

Síndromes clínicos

La mayoría de las mujeres infectadas están asintomáticas o presentan un escaso y acuoso flujo vaginal. La vaginitis puede presentarse con una inflamación más extensa, junto con erosión del revestimiento epitelial que se asocia a picor, quemazón y disuria. La infección también se ha asociado a rotura prematura de bolsa, parto prematuro, otros desenlaces adversos de la gestación y a infecciones del manguito que queda tras la realización de una histerectomía. Los hombres son principalmente portadores asintomáticos que actúan como reservorios de la infección para la mujer. Sin embargo, en algunas ocasiones pueden experimentar uretritis, prostatitis y otros trastornos del aparato urinario. Los recién nacidos pueden adquirir al microorganismo a través de su paso por el canal del parto y en algunos artículos se ha documentado que *T. vaginalis* es una causa de neumonía y conjuntivitis neonatal.

Diagnóstico de laboratorio

El examen microscópico del flujo vaginal o uretral en busca de trofozoítos característicos es el método diagnóstico de elección (fig. 72.6). Pueden examinarse los frotis teñidos (Giemsa, Papanicolaou) o no teñidos. El rendimiento diagnóstico puede mejorarse mediante el cultivo del microorganismo (sensibilidad del 93%) y mediante la utilización de la tinción con anticuerpos monoclonales fluorescentes (sensibilidad del 86%). También se dispone de una prueba con sonda de ácidos nucleicos. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para el control epidemiológico.

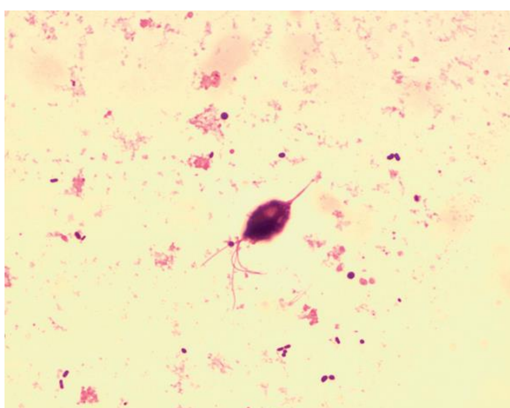


FIG. 72.6 Trofozoíto de *Trichomonas vaginalis*. El trofozoíto presenta una longitud de 7 a 23 µm y una anchura de 6 a 8 µm (promedio de 13 × 7 µm). En un lado se encuentran presentes los flagelos y una membrana ondulante corta, y un axostilo se extiende a través del centro del parásito.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el metronidazol. Deben tratarse los dos miembros de la pareja para evitar la reinfección. Se ha descrito resistencia al metronidazol, por lo que puede necesitarse un nuevo tratamiento a dosis superiores. Recientemente, la FDA ha aprobado el tinidazol para el tratamiento de la tricomoniasis en adultos; se puede emplear como fármaco de primera línea o para casos que no responden al metronidazol. La higiene personal, evitar compartir artículos de aseo y ropa, así como una práctica de relaciones sexuales seguras, son acciones preventivas importantes. La eliminación del estado de portador en los hombres es fundamental para la erradicación de la enfermedad.

Neobalantidium coli

El protozoo intestinal *N. coli* es el único miembro del grupo Ciliophora que es patógeno para el ser humano. La enfermedad producida por *N. coli* es similar a la amebiasis, ya que los microorganismos elaboran sustancias proteolíticas y citotóxicas que median en la invasión tisular y en la formación de úlceras intestinales.

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *N. coli* es sencillo; consiste en la ingesta y rotura de los quistes infecciosos, y la invasión en el revestimiento mucoso del intestino grueso, el ciego y el íleon terminal por los trofozoítos (fig. 72.7). El trofozoíto está cubierto por filas de cilios pilosos que ayudan en su motilidad. *N. coli,* cuya morfología es más compleja que la de las amebas, presenta una boca primitiva infundibuliforme denominada **citostoma,** un núcleo grande y otro pequeño que participan en la reproducción, vacuolas de alimentación y dos vacuolas contráctiles.

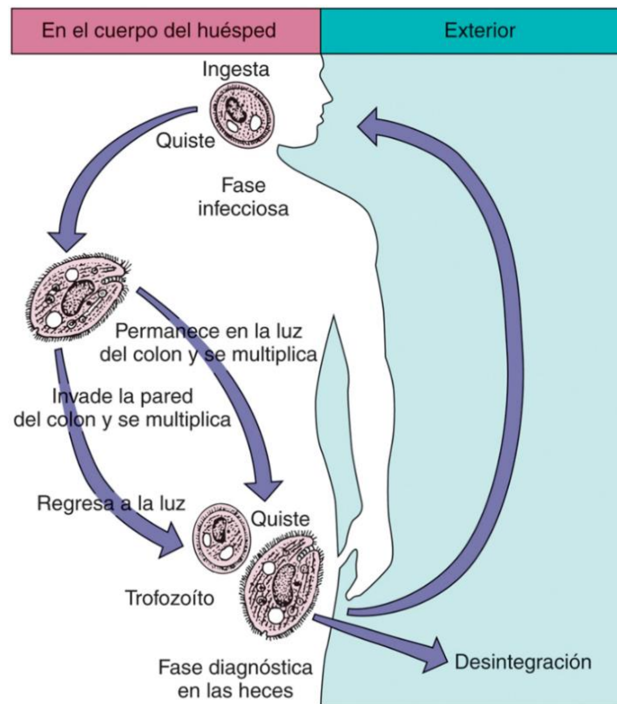


FIG. 72.7 Ciclo vital de *Neobalantidium coli*.

Epidemiología

N. coli presenta una distribución mundial. Los reservorios más importantes son los cerdos y, con menor frecuencia, los monos. Las infecciones se transmiten por la vía fecal-oral; las epidemias se asocian a la contaminación de los suministros de agua con heces de origen porcino. La diseminación de una persona a otra, incluida la producida por los manipuladores de alimentos, ha sido implicada en la etiología de las epidemias. Entre los factores de riesgo asociados a la enfermedad humana se incluyen el contacto con cerdos y las condiciones higiénicas deficientes.

Síndromes clínicos

Como con otros parásitos protozoarios, puede existir el estado de portador de *N. coli* asintomático. La enfermedad sintomática se caracteriza por dolor e hipersensibilidad abdominal, tenesmo, náuseas, anorexia y heces líquidas con sangre y pus. Puede observarse la úlcera de la mucosa intestinal, como en la amebiasis; puede existir una complicación secundaria, provocada por la invasión bacteriana en la mucosa intestinal erosionada. La invasión extraintestinal de otros órganos es extremadamente infrecuente en la neobalantidiasis.

Diagnóstico de laboratorio

Se realiza el examen microscópico de las heces en busca de trofozoítos y quistes. El trofozoíto es muy largo, tiene entre 50 y 200 µm de longitud y entre 40 y 70 µm de anchura. La superficie está recubierta de cilios y la estructura interna prominente es el **macronúcleo.** También se encuentra presente un **micronúcleo.** Además, se observan dos vacuolas contráctiles y pulsátiles en las preparaciones en fresco de los trofozoítos. El quiste presenta un tamaño más reducido (40-60 µm de diámetro), está rodeado por una pared refringente y muestra un único núcleo en el citoplasma. *N. coli* es un microorganismo grande en comparación con otros protozoos intestinales y se detecta fácilmente en las preparaciones microscópicas en fresco.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la tetraciclina; el yodoquinol y el metronidazol son antimicrobianos alternativos. Las acciones para la prevención y el control son similares a las descritas para la amebiasis. Una adecuada higiene personal, el mantenimiento de las condiciones sanitarias y el control cuidadoso de las heces de los cerdos son medidas profilácticas importantes.

Sporozoa (Apicomplexa)

Los esporozoos son un grupo muy amplio llamado **Apicomplexa** o **Coccidia;** en este apartado se describen algunos de ellos junto con los parásitos intestinales y otros con los parásitos hemáticos y tisulares. Todos los esporozoos muestran características típicas, especialmente la existencia de reproducción asexual **(esquizogonia)** y sexual **(gametogonia).** La mayoría de los miembros del grupo comparte también huéspedes alternativos; por ejemplo, en el paludismo los mosquitos albergan el ciclo sexual y el ser humano el asexual. Los coccidios descritos en este capítulo pertenecen a los géneros *Cystoisospora* (antes conocido como *Isospora*), *Sarcocystis*, *Cryptosporidium* y *Cyclospora*.

Cystoisospora (antes *Isospora*) *belli*

Fisiología y estructura

C. belli es un parásito del grupo de los coccidios que se desarrolla en el epitelio intestinal. Puede reproducirse tanto por vía sexual como asexual en el epitelio intestinal, donde provoca lesiones tisulares (fig. 72.8). El producto final de la gametogenia es el ovoquiste, que representa el estadio diagnóstico presente en las muestras fecales.

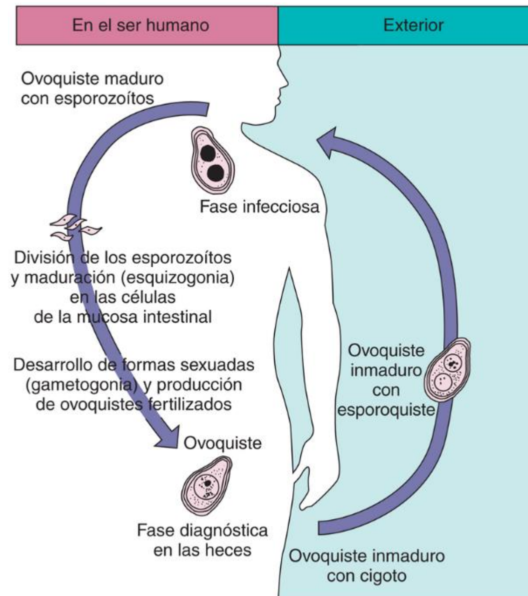


FIG. 72.8 Ciclo vital del género *Cystoisospora* (antes *Isospora*).

Epidemiología

Los microorganismos del género *Cystoisospora* se encuentran distribuidos por todo el mundo, aunque se detectan de forma infrecuente en las muestras fecales. Recientemente, sin embargo, se ha observado la presencia de este parásito con creciente frecuencia tanto en individuos sanos como en pacientes inmunodeprimidos. Esto se debe probablemente a la mayor atención prestada a la enfermedad provocada por el género *Cystoisospora* en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La infección por este microorganismo se desarrolla como consecuencia de la ingesta de agua o alimentos contaminados o por contacto sexual anal-oral.

Síndromes clínicos

Los individuos infectados pueden permanecer como portadores asintomáticos o pueden presentar una enfermedad intestinal leve a grave. La enfermedad remeda con gran frecuencia la giardiasis, con un síndrome de malabsorción caracterizado por heces fétidas y de escasa consistencia. Puede observarse diarrea crónica con pérdida de peso, anorexia, malestar y fatiga, aunque es difícil separar esta presentación de la enfermedad subyacente del paciente.

Diagnóstico de laboratorio

El examen minucioso del sedimento de las heces concentradas y la tinción especial con yodo o un método modificado para microorganismos ácido-alcohol resistentes revela la presencia del parásito (fig. 72.9). La biopsia de intestino delgado se ha utilizado para establecer el diagnóstico cuando los resultados de las pruebas de las muestras fecales son negativos.

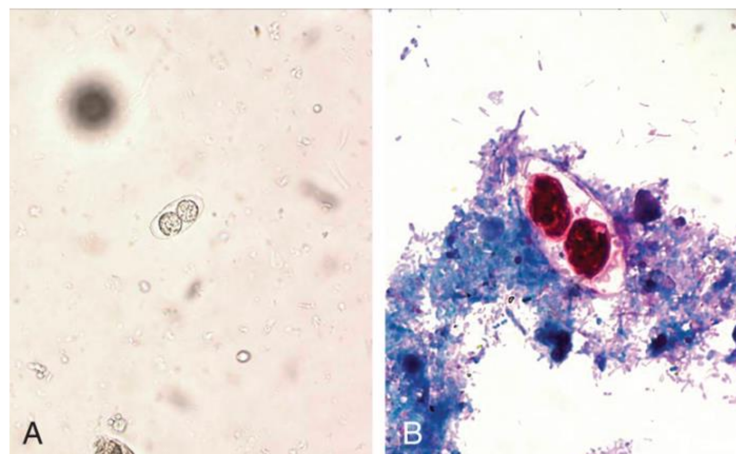


FIG. 72.9 Ovoquiste de *Cystoisospora belli* que contiene dos esporoblastos. (A) Frotis en fresco. (B) Tinción ácido-alcohol resistente. Los ovoquistes son ovoideos (aproximadamente 25 µm de longitud × 15 µm de anchura) con extremos afilados.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la trimetoprima-sulfametoxazol, con la combinación de pirimetamina y sulfadiazina como alternativa aceptable. La prevención y el control se basan en el mantenimiento de la higiene personal y unas condiciones sanitarias adecuadas y en evitar el contacto sexual anal-oral.

Género *Sarcocystis*

Las especies del género *Sarcocystis* pueden aislarse a partir de cerdos y vacas, y son idénticas en todos los aspectos a las especies del género *Cystoisospora,* con una excepción: los ovoquistes de *Sarcocystis* se rompen antes de su eliminación en las muestras fecales, por lo que únicamente se observan esporoquistes. Las infecciones clínicas por *Sarcocystis* en los seres humanos pueden manifestarse como una enfermedad intestinal si se ingiere carne infectada. O como una enfermedad muscular si se ingieren los esporoquistes. La enfermedad intestinal se caracteriza por náuseas, dolor abdominal y diarrea. Algunos individuos pueden infectarse y no presentar signos clínicos. La sarcosistosis muscular en los seres humanos se asocia a fiebre y mialgias. Hallazgos recientes señalan la posibilidad de la aparición de brotes de diarrea transmitidos por alimentos al comer carne roja cruda de caballo con sarcoquistes de *S. fayeri*. Estos sarcoquistes generan un factor proteico de 15 kDa que despolimeriza la actina y que induce diarrea en modelos. No existe ningún tratamiento conocido para la sarcocistosis intestinal o muscular humana. Tampoco hay publicados intentos de tratamiento de pacientes con intoxicación alimentaria por *S. fayeri*. Lo más probable es que se pueda prevenir cocinando la carne de caballo antes de consumirla, basándose en la estructura de la toxina.

Género *Cryptosporidium*

Fisiología y estructura

El ciclo vital del género *Cryptosporidium* es el habitual de los coccidios, como lo es la enfermedad intestinal, aunque este género difiere en la localización intracelular del microorganismo en las células epiteliales (fig. 72.10). A diferencia de la invasión intracelular profunda observada en el género *Cystoisospora,* los microorganismos del género *Cryptosporidium* se encuentran dentro del borde en cepillo del epitelio intestinal. Los coccidios se unen a la superficie de las células y se replican mediante una serie de procesos (merogonia, gametogonia, esporogonia) que conducen a la producción de nuevos ovoquistes infecciosos. Tras la esporogonia, los ovoquistes maduros pueden abandonar la forma quística dentro del aparato digestivo del huésped, con la consiguiente infección de nuevas células, o pueden ser excretados en el entorno.

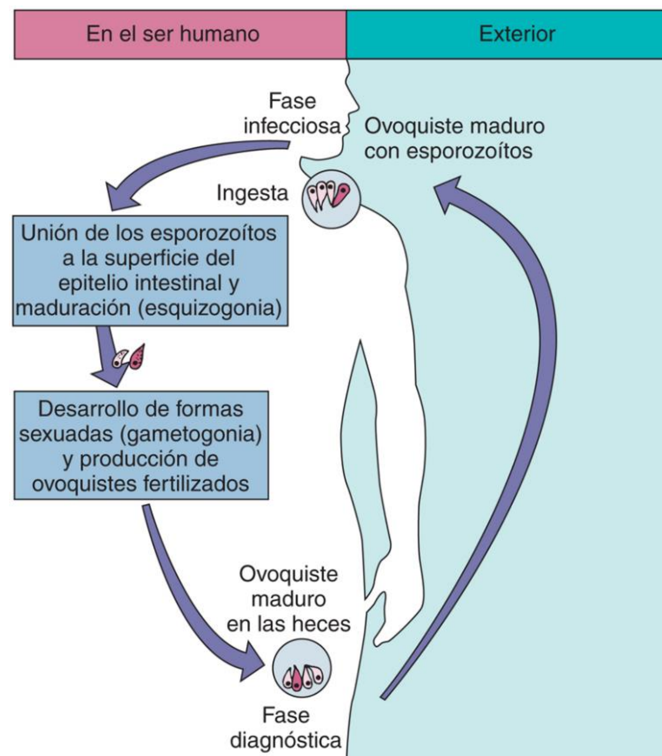


FIG. 72.10 Ciclo vital del género *Cryptosporidium*.

Epidemiología

Las especies de *Cryptosporidium* presentan una distribución universal. La infección se describe en una amplia variedad de animales, como mamíferos, reptiles y peces. Existen al menos 30 especies distintas de *Cryptosporidium;* sin embargo, *C. hominis* y *C. parvum* son las que con más frecuencia infectan a las personas. La transmisión de la criptosporidiosis a través del agua no se encuentra bien documentada como vía importante de infección. La extensa epidemia de criptosporidiosis registrada en Milwaukee en 1993 (aproximadamente, 300.000 personas afectadas) estuvo ligada a la contaminación del suministro municipal de agua. Los criptosporidios son resistentes a las técnicas habituales de purificación de agua (cloración y ozono) y se considera que el vertido del agua residual local y de las aguas superficiales en los suministros de agua municipales es una importante fuente de contaminación. Otros medios de contaminación frecuentes son la diseminación por zoonosis a partir de reservorios animales hacia el ser humano y la transmisión de una persona a otra mediante las vías fecal-oral y anal-oral. El personal veterinario, los manipuladores de animales, los niños, los hombres homosexuales y las personas inmunodeprimidas (ancianos, pacientes con sida, personas con inmunodeficiencia primaria, así como pacientes con cáncer y trasplantados sometidos a tratamiento inmunosupresor) presentan un elevado riesgo de contraer la infección. En la actualidad se han descrito numerosas epidemias en guarderías y piscinas municipales, donde la transmisión fecal-oral es frecuente.

Síndromes clínicos

Al igual que en otras infecciones por protozoos, la exposición a los microorganismos del género *Cryptosporidium* puede conducir al estado de portador asintomático (caso clínico 72.3). La enfermedad en individuos previamente sanos suele consistir en una **enterocolitis** leve y de resolución espontánea caracterizada por una diarrea líquida sin sangre. Es característica la remisión espontánea después de un promedio de 10 días. Por el contrario, la enfermedad en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con sida), caracterizada por 50 o más deposiciones por día y una enorme pérdida de líquidos, puede ser grave y mantenerse a lo largo de meses a años. En ciertos pacientes con sida se han descrito infecciones diseminadas por *Cryptosporidium*.

Caso clínico 72.3 Criptosporidiosis

Quiroz y cols. (*J Infect Dis* 181:685-700, 2000) describieron un brote de criptosporidiosis que se relacionó con un manipulador de alimentos. Durante el otoño de 1998 se notificó al Department of Health un brote de gastroenteritis entre los estudiantes universitarios. Los hallazgos preliminares indicaron que la enfermedad se asociaba con haber comido en una de las cafeterías del campus; cuatro empleados tenían una enfermedad parecida. Se creyó que el brote se debía a un virus hasta que se identificó *Cryptosporidium parvum* en una muestra de heces de varios empleados de la cafetería. En el estudio de casos y controles de 88 pacientes y 67 sujetos de control, haber comido en una de las dos cafeterías se asociaba a la enfermedad diarreica. Se detectó *C. parvum* en muestras de heces de 16 (70%) de los 23 estudiantes enfermos y de 2 de los 4 empleados afectados. Uno de los manipuladores de alimentos enfermos con una criptosporidiosis confirmada en el laboratorio había preparado alimentos crudos los días previos al brote. Los 25 aislamientos de *C. parvum* remitidos para estudio del ADN, incluidos tres del manipulador de alimentos afectado, fueron de genotipo 1. Este brote ilustra que la criptosporidiosis puede cursar como una enfermedad de origen alimentario. Las pruebas epidemiológicas y moleculares indican que el origen posible de este brote fue el manipulador de alimentos enfermo.

Diagnóstico de laboratorio

Cryptosporidium puede detectarse en gran cantidad en las muestras fecales no concentradas de pacientes inmunodeprimidos con diarrea. Los ovoquistes suelen medir 5-7 µm y pueden ser concentrados mediante la técnica de flotación centrífuga con sulfato de zinc modificada o mediante el procedimiento de flotación con azúcar de Sheather. Las muestras pueden ser teñidas con el método de **ácido-alcohol resistencia** modificado (fig. 72.11) o bien por inmunofluorescencia directa. También se han comercializado pruebas de enzimoinmunoanálisis e inmunocromatografía para detectar antígenos fecales. Hay que destacar que *Cryptosporidium* no se detectará en el estudio microscópico rutinario en busca de huevos y parásitos (es necesario utilizar tinciones ácido-alcohol resistentes específicas), y los estudios recientes sugieren que los inmunoanálisis son superiores a los métodos microscópicos para la detección de este microorganismo en las muestras fecales. El número de ovoquistes eliminados en las heces puede fluctuar; por este motivo, deben examinarse un mínimo de tres muestras fecales. Las pruebas serológicas para el diagnóstico y el control de las infecciones están aún en fase de investigación, por lo que no se encuentran ampliamente disponibles. Existen en el mercado análisis de PCR para el género *Cryptosporidium* como parte de paneles entéricos múltiples dirigidos contra los principales patógenos diarreicos. Ofrecen una sensibilidad, una especificidad y una capacidad altas para detectar coinfecciones y pueden aumentar la frecuencia de la detección de *Crypstosporidium*, ya que es un patógeno que no suele pedirse normalmente en las pruebas de patógenos diarreicos.

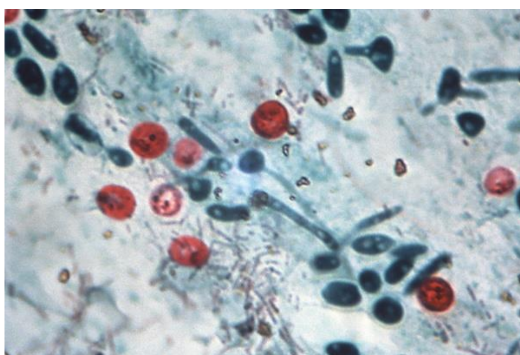


FIG. 72.11 Ovoquistes de *Cryptosporidium* (aproximadamente entre 5 y 7 µm de diámetro) con tinción ácido-alcohol resistente. (De CDC Public Health Image Library.)

Tratamiento, prevención y control

La FDA ha autorizado la administración de nitazoxanida para el tratamiento de la criptosporidiosis en pacientes inmunocompetentes de más de 12 meses de edad, pero todavía no ha autorizado su uso para el tratamiento de la criptosporidiosis en los pacientes inmunodeprimidos. Desafortunadamente, no se ha desarrollado un tratamiento eficaz amplio para tratar las infecciones por *Cryptosporidium* en pacientes inmunodeprimidos. La paromomicina y la azitromicina se han utilizado para tratar la criptosporidiosis en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y han demostrado reducir la carga parasitaria. También existen datos que sugieren que algunos fármacos antirretrovirales pueden ejercer un efecto inhibidor directo sobre *Cryptosporidium*. La espiramicina puede ayudar a controlar la diarrea en algunos pacientes en las primeras etapas del sida con criptosporidiosis, pero es ineficaz en pacientes que han progresado hacia estadios más avanzados del sida. La espiramicina no era más eficaz que el placebo para el tratamiento de la diarrea por criptosporidios en los lactantes. El tratamiento consiste, principalmente, en medidas de soporte para restaurar la gran pérdida de líquidos derivada de la diarrea líquida.

Debido a la amplia distribución de este microorganismo en el ser humano y en animales, la prevención de la infección es difícil. Para esta enfermedad deben mantenerse los mismos métodos de mejora de la higiene personal y de las condiciones sanitarias utilizados en el caso de otros protozoos intestinales. Los suministros de agua contaminados deben tratarse mediante cloración y filtrado. Además, es fundamental evitar las actividades sexuales de alto riesgo.

Género *Cyclospora*

Fisiología y estructura

Cyclospora es un parásito coccidio que se relaciona taxonómicamente con el género *Cystoisospora, Cryptosporidium parvum* y *Toxoplasma gondii*. Hasta el momento se ha identificado una única especie capaz de infectar al ser humano, *C. cayetanensis*.

Los ovoquistes de *Cyclospora,* como sucede con *Cystoisospora,* se excretan en forma no esporulada y precisan un período de tiempo en el exterior del huésped para que se produzca la maduración. Al ser ingerido, el ovoquiste esporulado sufre un proceso de exquistación en la luz del intestino delgado, y libera esporozoítos. Los esporozoítos infectan células para formar merozoítos de tipo I, que a su vez dan lugar a merozoítos de tipo II. Los merozoítos de tipo II se diferencian en las células de la mucosa en formas sexuadas, los microgametocitos y los macrogametocitos. El macrogametocito es fertilizado por el microgametocito y produce un cigoto. A continuación, se forman los ovoquistes, que son excretados en el entorno como ovoquistes no esporulados. Se ignora cuáles son los mecanismos patógenos a través de los cuales *Cyclospora* causa la enfermedad clínica; sin embargo, el microorganismo infecta normalmente el intestino delgado proximal y provoca cambios histopatológicos pronunciados. El microorganismo se observa en el interior de las vacuolas del citoplasma de las células epiteliales del yeyuno y su presencia se asocia a cambios inflamatorios, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas.

Las características morfológicas de las especies de *Cyclospora* son semejantes a las del género *Cystoisospora* y *C. parvum,* con escasas excepciones. Los ovoquistes de *Cyclospora* son esféricos y tienen 8-10 µm de diámetro, a diferencia de los ovoquistes más pequeños (5-7 µm) de *C. parvum* y los ovoquistes elípticos más grandes de *Cystoisospora* (15-25 µm). Los ovoquistes de *Cyclospora* contienen dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene dos esporozoítos; un esporozoíto contiene un núcleo unido a la membrana y micronemas característicos de los esporozoos. Por el contrario, el ovoquiste de *Cryptosporidium* contiene cuatro esporozoítos desnudos no enquistados, mientras que el ovoquiste de *Cystoisospora* contiene dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoítos.

Epidemiología

Igual que ocurre con las especies de *Cryptosporidium,* los parásitos pertenecientes al género *Cyclospora* se encuentran ampliamente distribuidos por todo el mundo e infectan a reptiles, aves y mamíferos. Aunque no se ha descrito la transmisión directa de un animal al ser humano ni de una persona a otra, existen en la actualidad indicios de que la infección por *Cyclospora* se adquiere por consumo de agua contaminada. En áreas endémicas, como Nepal, los estudios han demostrado un resurgimiento anual de la ciclosporiasis que coincide con la estación de las lluvias. La prevalencia de la infección (sintomática y asintomática) es de un 2-18% en las áreas endémicas y de un 0,1-0,5% en los países desarrollados. Las epidemias en Estados Unidos se han producido durante los meses estivales y se han correlacionado con el consumo de fruta y verdura contaminada; también se ha documentado la transmisión por contaminación del agua. Igual que ocurre con las especies de *Cryptosporidium,* los microorganismos del género *Cyclospora* son resistentes a la cloración y no se detectan con facilidad mediante los métodos utilizados habitualmente para garantizar la seguridad de los suministros de agua potable.

Síndromes clínicos

Las manifestaciones clínicas de la ciclosporiasis se asemejan a las de la criptosporidiosis e incluyen náuseas leves, anorexia, espasmos intestinales y diarrea líquida. También se ha descrito fatiga, malestar, flatulencia y abotargamiento. En los huéspedes inmunocompetentes, la diarrea es de resolución espontánea, aunque puede prolongarse durante varias semanas. Entre los individuos con inmunodeficiencia (específicamente los pacientes infectados por el VIH), la enfermedad clínica suele ser prolongada y grave y se asocia a un elevado índice de recidivas. En dos pacientes con sida se ha descrito la infección de las vías biliares por *Cyclospora*.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de ciclosporiasis se basa en la detección microscópica de los ovoquistes en las heces. Los ovoquistes pueden detectarse mediante la exploración con microscopio óptico de material fecal no teñido (en fresco), donde aparecen como cuerpos ligeramente arrugados de aspecto esférico a oval y no refringentes que miden entre 8 y 10 µm de diámetro; presentan una agrupación interna de glóbulos unidos a la membrana (fig. 72.12). En las muestras en fresco, los microorganismos de *Cyclospora* examinados con el microscopio de fluorescencia ultravioleta equipado con un filtro de excitación de 365 nm se observan con un tono fluorescente.



FIG. 72.12 Ovoquiste esporulado de *Cyclospora cayetanensis*. Los ovoquistes miden entre 8 y 10 µm de diámetro y contienen dos esporoquistes con dos esporozoítos (preparación en fresco con suero fisiológico, ×900). (Por cortesía de Mr. J. Williams; de Peters, W., Giles, H.M., 1995. *Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology*, fourth ed. Mosby, London.)

Los ovoquistes de *Cyclospora* pueden concentrarse con la técnica de flotación centrífuga con sulfato de zinc modificada o con el procedimiento de flotación con azúcar de Sheather. Los microorganismos son ácido-alcohol resistentes, por lo que pueden ser detectados mediante la utilización de una de las numerosas técnicas de tinción para microorganismos ácido-alcohol resistentes, como la tinción de Ziehl-Neelsen modificada y la tinción ácido-alcohol resistente de Kinyoun (fig. 72.13). Una característica distintiva de *Cyclospora* es su aspecto variable en las tinciones para microorganismos ácido-alcohol resistentes, que va desde la ausencia de tinción hasta la presencia de rosa moteado o rojo intenso.

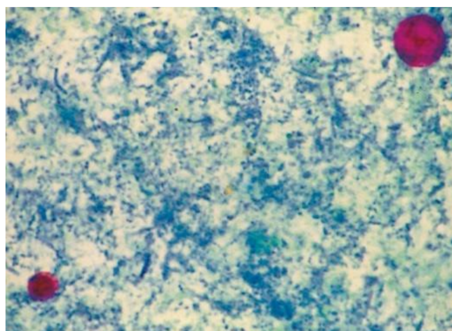


FIG. 72.13 Ovoquistes de *Cryptosporidium parvum (parte inferior izquierda)* y de *Cyclospora cayetanensis (parte superior derecha)*. Ambos parásitos se tiñen de rojo con la tinción de Ziehl-Neelsen; sin embargo, los microorganismos de *Cyclospora* suelen adoptar tinción de intensidad variable y los ovoquistes son mayores (8-10 µm frente a 5-7 µm). (Por cortesía de Mr. J. Williams; de Peters, W., Giles, H.M., 1995. *Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology*, fourth ed. Mosby, London.)

La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo relativos de los diversos métodos para el diagnóstico de la infección por *Cyclospora* se desconocen. Actualmente no existen técnicas de diagnóstico inmunológico que ayuden en el diagnóstico y control de estas infecciones. Se ha prestado mucha atención a los métodos moleculares para detectar ovoquistes de *C. cayetanensis* en las heces, en muestras de agua y en productos agrícolas, dados los numerosos brotes de infecciones por *C. cayetanensis*. Existen paneles gastrointestinales que pueden demostrar la presencia de varios patógenos entéricos, incluidos bacterias, virus y parásitos. La FDA ha aprobado un análisis múltiple para el género *Giardia*, *E. histolytica*, el género *Cyclospora* y para el género *Cryptosporidium*.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección para el tratamiento de la infección por *C. cayetanensis* es la trimetoprima (160 mg)-sulfametoxazol (800 mg) dos veces al día durante 7 días. La eficacia del tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol se ha demostrado en algunos casos aislados, en un amplio estudio abierto de pacientes infectados por el VIH y en un estudio controlado por placebo. En los pacientes infectados por el VIH los datos existentes indican que el elevado índice de recidivas puede reducirse por medio del tratamiento supresor a largo plazo con trimetoprima-sulfametoxazol. Aunque se han utilizado numerosos agentes adicionales en diversos estudios, como el metronidazol, la nitazoxanida, el ciprofloxacino, el norfloxacino, la quinacrina, el ácido nalidíxico, el tinidazol y el furoato de diloxanida, no se ha demostrado la eficacia de ninguno de estos compuestos.

Igual que ocurre con el género *Cryptosporidium*, la infección por *Cyclospora* es difícil de evitar. Aunque los microorganismos incluidos en este último género parecen resistentes a la cloración, el tratamiento de los suministros de agua mediante cloración y filtrado continúa siendo una práctica razonable. Además, deben utilizarse como medidas de prevención frente a esta enfermedad los mismos métodos utilizados frente a otros protozoos intestinales, como la higiene personal y la mejora de las condiciones sanitarias.

Bibliografía

Abubakar I, et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Brit J Pharmacol.* 2007;63:387–393.
Connor DH, et al. *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 1997.
Espinosa-Cantellano M, Martinez-Palomo A. Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:318–331.
Fayer R. Sarcocystis spp. in humans. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:894–902.
Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:110–140.
Garcia LS, et al. Laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:e00025–17.
Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:114–128.
Lindsay DS, Weiss LM. *Cystoisospora, Cyclospora,* and *Sarcocystis*. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
McHardy IH, Wu M, Shmizu-Cohen R, Couturier MR, Humphries RM. Detection of intestinal protozoa in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2014;52:712–720.
Novak-Weekly SM, Leber AL. Intestinal and urogenital amebae, flagellates, and ciliates. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Ortega YR, Sanchez R. Update on Cyclospora cayetanensis, a food-borne and waterborne parasite. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:218–234.
Peters W, Giles HM. *Color Atlas of Tropical Medicine and Parasitology*. Fourth ed. London: Mosby; 1995.
Stark D, et al. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:634–650.
Tan KSW. New insights on classification, identification, and clinical relevance of Blastocysis spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:639–665.
Verweij JJ, Stensvold CR. Molecular testing for clinical diagnosis and epidemiological investigations of intestinal parasite infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:371–418.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de 25 años presenta diarrea líquida abundante y no sanguinolenta y se encuentra afebril. El paciente es VIH positivo y su recuento de linfocitos T CD4 es de 50.

1. ¿Cuál de los siguientes microorganismos es el agente etiológico menos probable de sus síntomas?

   a. *Cyclospora cayetanensis.*
   b. *Entamoeba histolytica.*
   c. *Enterocytozoon bieneusi.*
   d. *Cryptosporidium parvum.*

2. ¿Cómo realizaría el diagnóstico?
3. ¿Cuál es el modo de transmisión de los posibles agentes etiológicos?

   a. Aerosol.
   b. Percutáneo.
   c. Fecal-oral.
   d. Vector.

73: Protozoos sanguíneos y tisulares

La paciente, una mujer de 44 años sometida a trasplante de corazón, acudió a su médico de cabecera por cefalea, náuseas y vómitos aproximadamente 1 año después del trasplante. No presentaba lesiones cutáneas. La tomografía computarizada craneal mostró lesiones con captación en anillo. Se realizó biopsia de una de las lesiones. Todos los cultivos (bacterianos, fúngicos y víricos) fueron negativos. Las tinciones especiales del tejido revelaron la presencia de numerosas estructuras quísticas de tamaño variable.

1. ¿Qué diagnóstico diferencial se planteó en esta paciente? ¿Cuál era el agente etiológico más probable?
2. ¿Qué otras pruebas habría solicitado para confirmar el diagnóstico?
3. ¿Qué aspectos de los antecedentes médicos son indicativos de un riesgo de infección por ese agente?
4. ¿Cuáles fueron las opciones terapéuticas y qué probabilidad de éxito tiene el tratamiento?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente significativos

Plasmodium

Palabras clave

Paludismo, diario, terciano, cuartano, fiebre de las aguas negras, paludismo cerebral, terciano benigno, terciano maligno, formas en anillos múltiples, gametocitos, mosquito *Anopheles,* trópicos y subtrópicos, profilaxis.

Biología, virulencia y enfermedad

- Plasmodios: coccidios o esporozoos parásitos de los eritrocitos.
- Cinco especies que infectan a los seres humanos comparten un ciclo vital común.
- Vías de contagio: mosquito, transfusión, compartir agujas, congénito.
- *P. falciparum* produce a diario escalofríos y fiebre con náuseas, vómitos y diarrea, con progresión a periodicidad terciana (36 a 48 horas) con enfermedad fulminante (terciana maligna); no hay estadio hepático persistente.
- *P. knowlesi* provoca a diario fiebre, escalofríos, cefalea, rigidez, dolor abdominal, tos (síntomas intensos en el 7% de los casos; dificultad respiratoria e insuficiencia hepatorrenal); no hay estadio hepático persistente.
- *P. vivax* causa «paludismo terciano benigno» con paroxismos de fiebre y escalofríos cada 48 horas; puede verse un espectro de síndromes graves y potencialmente mortales similares a los que produce *P. falciparum;* un estadio hepático puede provoca recurrencias y recrudescencias.
- *P. ovale* causa paludismo terciano benigno similar al de *P. vivax,* con recurrencias y recrudescencias.
- *P. malariae* tiene un período de incubación prolongado (18 a 40 días) y produce una enfermedad moderada o grave con periodicidad de 72 horas (paludismo cuartano o palúdico); no hay estadio hepático persistente.

Epidemiología

- La infección por el género *Plasmodium* provoca 216 millones de episodios, con aproximadamente 500.000 muertes anuales, el 90% de las cuales en África.
- Vector: mosquito *Anopheles,* distribuido ampliamente en regiones tropicales, subtropicales y templadas.
- *P. falciparum:* se da casi exclusivamente en regiones tropicales y subtropicales.
- *P. knowlesi:* infecta a monos del Viejo Mundo y cada vez más a seres humanos en Malasia y en los países vecinos de todo el Sudeste Asiático.
- *P. vivax:* el que tiene una distribución geográfica más amplia (trópicos, subtrópicos y regiones templadas); el 80% de los casos se producen en Sudamérica y el Sudeste Asiático.
- *P. ovale:* distribuido principalmente en África tropical; también se encuentra en Asia y Sudamérica.
- *P. malariae:* se da en las mismas áreas tropicales y subtropicales que los otros parásitos del paludismo, aunque es menos prevalente.

Diagnóstico

- Método más utilizado: detección de los parámetros en extensiones sanguíneas gruesas y finas teñidas con tinciones de Giemsa o Wright.
- Detección de antígenos utilizando una RDT; se utiliza tanto sobre el terreno como en laboratorios diagnósticos como complemento al estudio microscópico de las extensiones sanguíneas.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento del paludismo se basa en los antecedentes de viaje a zonas endémicas, revisión clínica rápida y diagnóstico diferencial, estudio de laboratorio exacto y rápido, y uso correcto de fármacos antipalúdicos.
- La cloroquina y la quinina parenteral son los fármacos de elección contra las cepas sensibles de *Plasmodium;* se está observando resistencia generalizada a la cloroquina en *P. falciparum* y *P. vivax.*
- Para la prevención es necesaria la quimioprofilaxis con cloroquina, doxiciclina, atovacuona/proguanil o mefloquina, combinada con la evitación de las picaduras de mosquito (mosquiteras, repelentes de insectos, ropa).
- Eliminación de los lugares de cría de los mosquitos.

Babesia

Palabras clave

Babesia, zoonosis, garrapatas, formas tetrádicas, esplenectomía, intracelular, eritrocitos.

Biología, virulencia y enfermedad

- Esporozoos parásitos intracelulares, morfológicamente similares a plasmodios.
- Zoonosis que infecta a diversos animales.
- *Babesia microti:* causa habitual de babesiosis en Estados Unidos; transmitido por garrapatas del género *Ixodes*.
- Período de incubación de 1 a 4 semanas.
- Síntomas: malestar general, fiebre sin periodicidad, cefalea, escalofríos, sudores, astenia, debilidad.
- Puede haber anemia hemolítica con insuficiencia renal.
- La esplenectomía o la asplenia funcional, la inmunodepresión, la infección por el VIH y la edad avanzada aumentan la susceptibilidad a las infecciones y el riesgo de enfermedad más grave.

Epidemiología

- Más de 70 especies diferentes de *Babesia* se encuentran en África, Asia, Europa y Norteamérica.
- *Ixodes dammini:* garrapata vectora en la costa del nordeste de Estados Unidos.
- Huéspedes que actúan como reservorio natural: ratón de campo, topo, otros roedores pequeños.
- La enfermedad puede ser grave en personas infectadas por el VIH.
- *B. microti* se transmite cada vez más por transfusiones sanguíneas.

Diagnóstico

- El estudio de las extensiones sanguíneas es el método diagnóstico de elección.
- También se utilizan pruebas serológicas y PCR para diagnosticar la babesiosis.

Tratamiento, prevención y control

- Tratamiento de elección de la enfermedad leve a moderada: combinación de atovacuona y azitromicina.
- Tratamiento de la enfermedad grave: clindamicina, quinina, exanguinotransfusión.
- La ropa protectora y los repelentes de insectos pueden minimizar la exposición a las garrapatas.
- La extracción rápida de las garrapatas puede ser protectora.

Toxoplasma gondii

Palabras clave

Heces de gato, carne cruda, linfadenitis, lesión del SNC, encefalomielitis, arena de gato, infección congénita, sida.

Biología, virulencia y enfermedad

- Coccidio parásito intracelular típico que se encuentra en una amplia variedad de animales, incluidos seres humanos y aves.
- Huésped que actúa como reservorio esencial: gato doméstico común y otros felinos.
- La mayoría de las infecciones por *T. gondii* son asintomáticas.
- Se producen síntomas cuando el parásito pasa de la sangre a los tejidos; incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, linfadenitis, astenia.
- La enfermedad crónica se caracteriza por hepatitis, encefalomielitis y miocarditis.
- La coriorretinitis puede provocar ceguera.
- La infección congénita produce secuelas graves.
- La reactivación de la toxoplasmosis cerebral es una causa importante de encefalitis en pacientes con sida.

Epidemiología

- La infección humana es ubicua.
- Por ingestión de carne poco hecha de animales que actúan como huéspedes intermediarios, o ingestión de ovoquistes infecciosos procedentes de heces de gato contaminadas.
- Puede producirse infección transplacentaria durante el embarazo.
- La incidencia de infección grave depende del estado inmunitario del paciente.
- Se piensa que la enfermedad en huéspedes inmunodeprimidos se debe a reactivación de una infección previamente latente, no a una nueva exposición al microorganismo.

Diagnóstico

- Documentación de títulos crecientes de anticuerpos en muestras de sangre obtenidas de forma seriada.
- Se utiliza un panel de pruebas (PST) para diferenciar la infección reciente de la pasada.
- El diagnóstico de la encefalitis por *Toxoplasma* habitualmente precisa un estudio de imagen del encéfalo.
- Pueden ser necesarias técnicas de microscopia, serológicas y moleculares para el diagnóstico definitivo.

Tratamiento, prevención y control

- Tratamiento de elección: régimen inicial con dosis elevadas de pirimetamina más sulfadiazina seguido de dosis menores de ambos fármacos de forma indefinida (pacientes con sida y otros pacientes inmunodeprimidos).
- Se puede utilizar clindamicina o espiramicina en el primer trimestre del embarazo.
- Puede plantearse la profilaxis en pacientes de alto riesgo.
- Medidas preventivas adicionales: evitar el consumo y la manipulación de carne cruda o poco hecha, evitar la exposición a heces de gato.

Leishmania

Palabras clave

Kala-azar, fiebre de Dumdum, enfermedad cutánea y mucocutánea, leishmaniasis visceral, tábano, leishmaniasis dérmica post-kala-azar.

Biología, virulencia y enfermedad

- *Leishmania:* parásito intracelular obligado transmitido de animal a ser humano o de ser humano a ser humano por picaduras de la hembra de tábano infectada.
- Muchas especies diferentes pueden infectar a los seres humanos y producen diversas enfermedades (cutánea, cutánea difusa, mucocutánea, visceral).
- Los síndromes clínicos dependen de la especie implicada; especies más frecuentes: cutánea *(L. tropica),* mucocutánea *(L. braziliensis),* visceral *(L. donovani, L. infantum),* leishmaniasis dérmica post-kala-azar *(L. donovani).*

Epidemiología

- Reservorios naturales: roedores, zarigüeyas, osos hormigueros, osos perezosos, perros, gatos.
- La infección se puede transmitir por el ciclo animal-vector-ser humano o ser humano-vector-ser humano, por contacto directo con una lesión infectada o de forma mecánica por moscas.
- La leishmaniasis mucocutánea se produce la mayoría de las veces en Bolivia, Brasil y Perú; la leishmaniasis cutánea está mucho más extendida en Oriente Medio y en áreas focales de Sudamérica.
- Leishmaniasis visceral (kala-azar, fiebre de Dumdum): aproximadamente 50.000 casos anuales, el 90% se localizan en Bangladés, Brasil, India, Nepal y Sudán.

Diagnóstico

- El diagnóstico de leishmaniasis visceral, cutánea o mucocutánea se realiza por datos clínicos en áreas endémicas.
- El diagnóstico definitivo depende de la detección en cultivo; se han utilizado técnicas moleculares para el diagnóstico, el pronóstico y la identificación de especie en muestras clínicas o de promastigotes.

Tratamiento, prevención y control

- El fármaco de elección en todas las formas de leishmaniasis es el compuesto antimonial pentavalente estibogluconato de sodio.
- El fluconazol y la miltefosina son eficaces en la enfermedad cutánea.
- El estibogluconato sigue siendo el fármaco de elección en la leishmaniasis mucocutánea.
- La prevención supone el tratamiento rápido de las infecciones en seres humanos y el control de los huéspedes que actúan como reservorio, junto con el control de los vectores.

Tripanosomas

Palabras clave

Enfermedad del sueño, mosca *tse-tse,* redúvidos, chagoma, signo de Romaña, megaesófago, signo de Winterbottom, enfermedad de Chagas.

Biología, virulencia y enfermedad

- *Trypanosoma,* un hemoflagelado, produce dos formas claramente diferentes de enfermedad: tripanosomiasis africana y tripanosomiasis americana.
- Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño): enfermedad crónica de varios años de duración, transmitida por moscas *tse-tse,* mortal sin tratamiento.
- Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas): formas asintomática, aguda y crónica, transmitida por redúvidos.

Epidemiología

- *T. brucei gambiense* limitado a África Occidental y Central tropical, que se correlaciona con la zona de distribución del vector, la mosca *tse-tse.*
- *T. b. rhodesiense* se encuentra en África Oriental, especialmente en países con cría de ganado vacuno.
- Animales domésticos y salvajes actúan con huéspedes reservorio de *T. b. rhodesiense*.
- *T. cruzi* está distribuido ampliamente en redúvidos y en una amplia variedad de animales que actúan como reservorio en Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica.
- Debido a la naturaleza crónica de la infección es importante la detección de la enfermedad de Chagas en donantes de órganos sólidos y de sangre.

Diagnóstico

- Se pueden ver los microorganismos causantes de la enfermedad del sueño en películas de sangre, aspirados de ganglios linfáticos y líquido cefalorraquídeo concentrado.
- Se puede ver *T. cruzi* en extensiones sanguíneas al comienzo de la fase aguda de la enfermedad.

Tratamiento, prevención y control

- Suramina: fármaco de elección para tratar los estadios sanguíneo y linfático agudos de las formas gambiense y rodesiense de la enfermedad del sueño; la pentamidina es una alternativa.
- Melarsoprol: fármaco de elección en la enfermedad del SNC.
- Medidas de control eficaces: abordaje integrado para reducir el reservorio humano de la infección, dispositivos atrapamoscas e insecticidas.
- Fármacos de elección para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: benznidazol y nifurtimox.
- Importante control de los vectores: insecticida, erradicación de los nidos, construcción de casas para prevenir que aniden los redúvidos.

PCR, reacción en cadena de la polimerasa; *PST*, perfil serológico de *T. gondii*; *RDT*, prueba diagnóstica rápida; *sida*, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; *SNC*, sistema nervioso central; *VIH*, virus de la inmunodeficiencia humana.

Los protozoos sanguíneos y tisulares están íntimamente relacionados con los parásitos intestinales en prácticamente todos los aspectos, excepto en lo que hace referencia a la localización de la infección (cuadro 73.1). Los parásitos causantes del paludismo (género *Plasmodium*) infectan tanto la sangre como los tejidos.

Cuadro 73.1 Protozoos sanguíneos y tisulares con importancia médica

Género *Plasmodium*
Género *Babesia*
Género *Toxoplasma*
Género *Sarcocystis*
Género *Acanthamoeba*
Género *Balamuthia*
Género *Naegleria*
Género *Leishmania*
Género *Trypanosoma*

Género *Plasmodium*

Los plasmodios son coccidios o esporozoos (Apicomplexa) que parasitan los eritrocitos y, al igual que otros coccidios, necesitan dos huéspedes: mosquitos para las fases de reproducción sexual, y el ser humano y animales para la reproducción asexual. La infección por parásitos del género *Plasmodium* (p. ej., paludismo) es responsable de 216 millones de episodios, con aproximadamente 500.000 muertes cada año, el 90% de las cuales se registra en África.

Las cinco especies de plasmodios que infectan al ser humano son *P. falciparum, P. knowlesi, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* (tabla 73.1). Estas especies tienen un ciclo vital común, como se ilustra en la figura 73.1. La infección del ser humano comienza con la picadura del mosquito *Anopheles,* que introduce **esporozoítos** con su saliva en el sistema circulatorio. Los esporozoítos son transportados a las células del parénquima hepático, en las que se produce la reproducción asexual **(esquizogonia).** Esta fase de crecimiento se conoce como **ciclo extraeritrocitario** y dura entre 8 y 25 días, dependiendo de la especie de *Plasmodium*. Algunas especies (p. ej., *P. vivax, P. ovale*) pueden establecer una fase hepática latente en la que los esporozoítos (denominados **hipnozoítos** o **formas latentes**) no se dividen. La presencia de estos plasmodios viables puede dar lugar a la recidiva de la infección meses o años después de la enfermedad clínica inicial (paludismo recidivante). Los hepatocitos acaban por romperse y liberan los plasmodios (denominados en esta fase **merozoítos**), que se adhieren a su vez a los receptores específicos de la superficie de los eritrocitos y penetran en las células, por lo que inician así el ciclo eritrocitario.

Tabla 73.1

Parásitos palúdicos que infectan a los seres humanos

Parásito	**Enfermedad**
Plasmodium vivax	Paludismo terciano benigno
P. ovale	Paludismo terciano benigno u oval
P. malariae	Paludismo palúdico o cuartano
P. falciparum	Paludismo terciano maligno
P. knowlesi	Paludismo en monos o paludismo diario

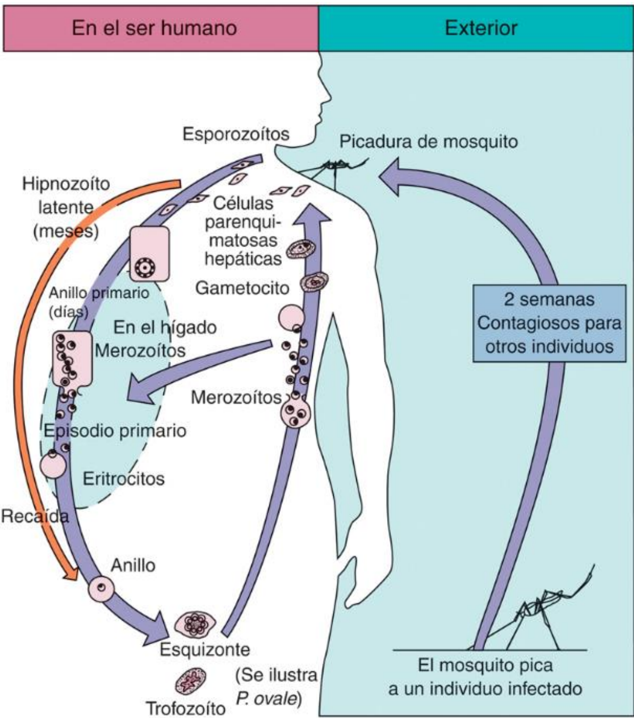


FIG. 73.1 Ciclo vital del género *Plasmodium*.

La replicación asexual progresa a través de una serie de estadios (anillo, trofozoíto, esquizonte), que culminan con la rotura del eritrocito y la liberación de hasta 24 merozoítos, que infectarán otros eritrocitos, con lo que se inicia otro ciclo de replicación. Algunos merozoítos también se transforman dentro de los eritrocitos en **gametocitos** masculinos y femeninos. Cuando un mosquito ingiere estos gametocitos maduros al succionar la sangre, se inicia el ciclo de reproducción sexual, que culmina en la producción de esferozoítos infecciosos para el ser humano. Esta fase reproductora sexual que tiene lugar en el mosquito es necesaria para la persistencia del paludismo dentro de una población.

La mayoría de los casos de paludismo aparecidos en Estados Unidos corresponden a visitantes o residentes de países en los que la enfermedad es endémica (paludismo importado). Sin embargo, el vector apropiado, el mosquito *Anopheles,* se encuentra en varias regiones de Estados Unidos y se ha observado la transmisión doméstica de la enfermedad (paludismo introducido). Además de la transmisión por mosquitos, el paludismo se puede contagiar también a través de las transfusiones de sangre procedente de un donante infectado (paludismo transfusional). Este tipo de transmisión puede darse también entre los adictos a narcóticos que comparten agujas y jeringuillas (paludismo del «drogodependiente»). La transmisión transplacentaria, aunque rara, representa otro posible mecanismo de contagio (paludismo congénito).

Plasmodium falciparum

Fisiología y estructura

P. falciparum no muestra selectividad por ningún tipo de eritrocitos del huésped y puede invadir cualquiera de ellos en cualquiera de sus fases de evolución. Además, es posible que múltiples merozoítos infecten un solo eritrocito; así pues, pueden verse tres o incluso cuatro anillos pequeños en una célula infectada (fig. 73.2). *P. falciparum* se observa con frecuencia en el borde o en la periferia de la membrana de la célula del huésped, con aspecto de estar «pegado» en la cara exterior de la membrana (v. fig. 73.2). Esta posición se conoce como ***appliquée*** o ***accolée*** y es distintiva de esta especie.

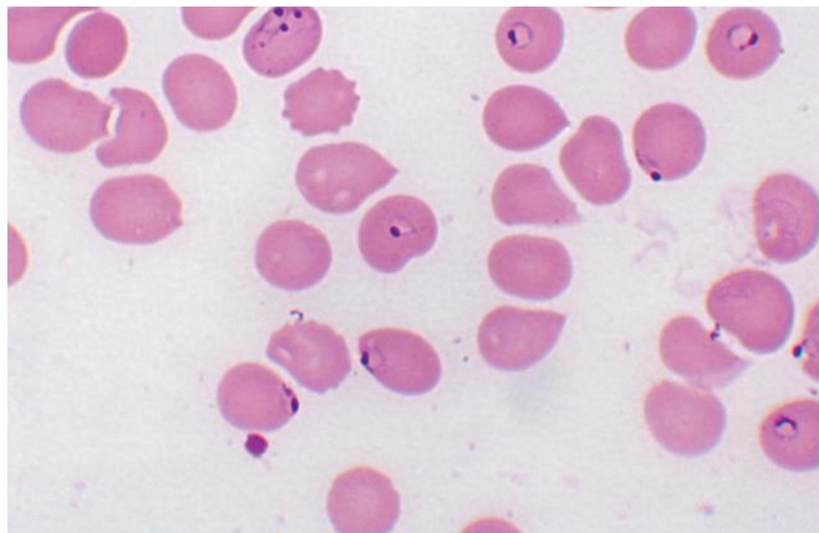


FIG. 73.2 Formas anulares de *Plasmodium falciparum*. Obsérvense las múltiples formas anulares y las formas *appliquée (accolée)* presentes en el interior de los eritrocitos individuales, una característica de este microorganismo.

Las fases de crecimiento de los trofozoítos y los esquizontes de *P. falciparum* rara vez se encuentran en las extensiones sanguíneas debido a que permanecen secuestrados en el hígado y el bazo. Solo cuando la infección es muy intensa aparecen en la circulación periférica. Así, el examen de las extensiones de sangre periférica de los pacientes con paludismo por *P. falciparum* en los casos típicos solo revela formas en anillo jóvenes y a veces gametocitos. Los gametocitos típicos en forma semilunar son diagnósticos de la especie (fig. 73.3). Los eritrocitos infectados no aumentan de tamaño ni se distorsionan, a diferencia de lo que ocurre en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*. En ocasiones se detectan gránulos rojizos conocidos como **gránulos de Maurer.**

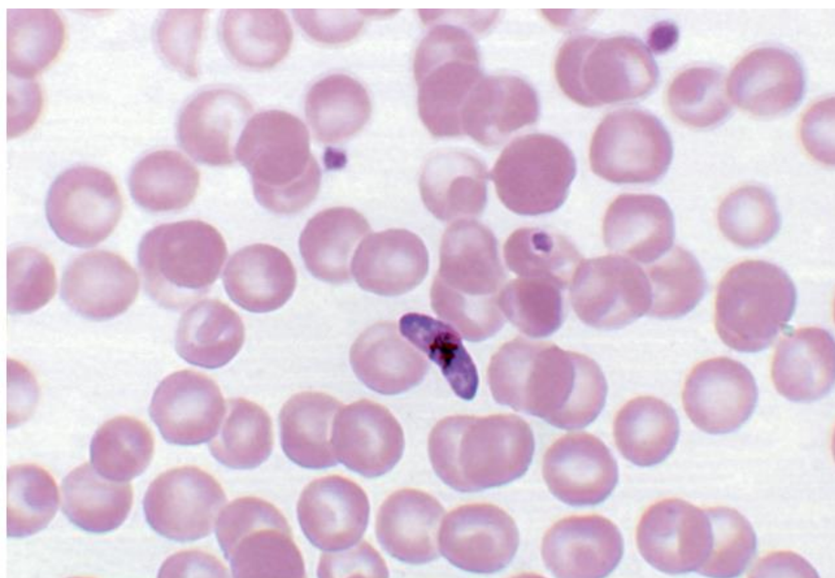


FIG. 73.3 Gametocito maduro de *Plasmodium falciparum*. La presencia de esta estructura con forma de salchicha es diagnóstica de paludismo por *P. falciparum*.

P. falciparum, como *P. malariae* y *P. knowlesi,* no produce hipnozoítos en el hígado. No se han observado recidivas de origen hepático.

Epidemiología

P. falciparum se distribuye casi exclusivamente en regiones tropicales y subtropicales. La coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente en estas regiones y puede suponer un factor de riesgo para desarrollar un paludismo grave.

Síndromes clínicos

De todos los plasmodios, *P. falciparum* es el que tiene el período de incubación más corto, que va de 7 a 10 días y no se prolonga a lo largo de meses o años. Después de los primeros síntomas de tipo gripal, *P. falciparum* produce con rapidez escalofríos y fiebre a diario acompañados de náuseas, vómitos y diarrea importantes. Más adelante, la periodicidad de los episodios se convierte en **terciana (intervalos de 36 a 48 horas)** y se observa una enfermedad fulminante. El término **paludismo terciano maligno** resulta apropiado para esta infección. Dado que el cuadro de náuseas, vómitos y diarrea es similar al de las infecciones intestinales, se ha afirmado que esta forma de paludismo es «el imitador maligno».

Aunque cualquier forma de infección palúdica puede ser mortal, si no se instaura tratamiento el fallecimiento resulta más probable en el caso de infección por *P. falciparum*. El aumento progresivo del número de eritrocitos infectados y destruidos produce detritos celulares tóxicos, adhesión de los eritrocitos al endotelio vascular y a los eritrocitos vecinos y formación de trombos capilares por masas de eritrocitos, plaquetas, leucocitos y pigmento palúdico.

La afectación del cerebro (paludismo cerebral) es más frecuente en la infección por *P. falciparum*. El taponamiento de los capilares por acumulación de pigmento palúdico y por masas de células puede conducir al coma y la muerte.

El paludismo por *P. falciparum* se asocia también a lesión renal, que provoca la llamada **fiebre de las aguas negras.** La hemólisis intravascular con destrucción rápida de eritrocitos ocasiona una acusada hemoglobinuria y puede causar insuficiencia renal aguda, necrosis tubular, síndrome nefrótico y muerte. La afectación hepática se caracteriza por dolor abdominal, vómitos biliosos, diarrea grave y rápida deshidratación.

Diagnóstico de laboratorio

Las extensiones sanguíneas gruesas y finas muestran los anillos característicos de *P. falciparum,* muchas veces varios de ellos dentro de una sola célula y en posición *accolée* (v. fig. 73.2). También es diagnóstica la presencia de gametocitos con forma semilunar (v. fig. 73.3). Una parasitemia muy intensa (>10% de eritrocitos infectados) que solo comprende formas en anillo es muy sugestiva de *P. falciparum,* aunque no se observen gametocitos.

El personal de laboratorio debe llevar a cabo un estudio cuidadoso de las extensiones de sangre, ya que pueden existir infecciones mixtas con combinación de las cinco especies, aunque con mayor frecuencia de *P. falciparum* y *P. vivax*. La detección y la comunicación apropiada de una infección mixta influyen directamente en el tratamiento elegido.

Cada vez se emplea más la detección antigénica utilizando una **prueba diagnóstica rápida (RDT,** *rapid diagnostic test*) tanto en el campo como en laboratorios diagnósticos, como una prueba complementaria al diagnóstico microscópico convencional. Las RDT utilizan tecnología de tira inmunocromatográfica de flujo lateral y emplean anticuerpos monoclonales dirigidos a especies específicas o a todos los *Plasmodium*. Estas pruebas son sencillas, rápidas (se obtienen resultados en menos de 20 minutos) y baratas. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos de *P. falciparum* para la **proteína 2 rica en histidina (HRP-2)** y la lactato deshidrogenasa de *P. falciparum*. Se han identificado antígenos conservados a lo largo de todos los paludismos humanos **(antígenos panpalúdicos)** en las enzimas **lactato deshidrogenasa de *Plasmodium* (PLDH)** y **aldolasa.** Hasta la fecha, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado una RDT: la prueba de paludismo BinaxNOW (Binax, Scarborough, Maine), basada en los antígenos HRP-2 y PLDH, con una sensibilidad y una especificidad alta para *P. falciparum* (94-100% y 94,2%, respectivamente), pero mucho menor para especies diferentes a *P. falciparum* (67-86%), particularmente para *P. knowlesi, P. malariae* y *P. ovale*.

Se han descrito varios métodos de detección de ácido nucleico para diagnosticar el paludismo, como la hibridación de ácido desoxirribonucleico (ADN)/ácido ribonucleico (ARN), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la amplificación basada en la secuencia de ácido nucleico (NASBA) y la amplificación mediada por bucle (LAMP). De estos, el más utilizado es la PCR, en la cual la diana más frecuente es la subunidad pequeña 18S de ARN ribosómico. Se han descrito numerosos formatos de PCR convencional y en tiempo real para la detección de *Plasmodium,* la diferenciación de especies/subespecies y la identificación de marcadores de resistencia parasitarios a los fármacos antipalúdicos. Fuera de Estados Unidos existen en el mercado varias pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) para detectar los parásitos del paludismo; desafortunadamente, la FDA no ha aprobado o autorizado ninguna NAAT para una aplicación diagnóstica *in vitro*.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento del paludismo se fundamenta en los antecedentes de viajes a zonas endémicas, la evaluación clínica y el diagnóstico diferencial precoz, el diagnóstico de laboratorio rápido y exacto, y el uso correcto de fármacos antipalúdicos.

Puesto que en muchas zonas donde el paludismo es endémico existen cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina (África, Sudeste Asiático y Sudamérica), con la excepción de Centroamérica y el Caribe, los médicos deben revisar todos los protocolos actuales con el fin de administrar un tratamiento adecuado a los pacientes con una infección por *P. falciparum,* y prestar una especial atención a las zonas en las que existe **resistencia a la cloroquina.** Si los antecedentes del paciente indican que la infección no se adquirió en una de las regiones con resistencia a la cloroquina, el fármaco de elección será cloroquina o quinina por vía parenteral. Los pacientes infectados por *P. falciparum* resistente a la cloroquina (o *P. vivax*) pueden recibir tratamiento con otros fármacos, como la mefloquina ± artesunato, el arteméter-lumefantrina, la atovacuona-proguanil, la quinina, la quinidina, la pirimetamina-sulfadoxina y la doxiciclina. Dado que la quinina y la pirimetamina-sulfadoxina son potencialmente tóxicas, se utilizan más en el tratamiento que en la profilaxis de este proceso. La amodiaquina, un análogo de la cloroquina, es eficaz frente a *P. falciparum* resistente a la cloroquina; sin embargo, su toxicidad limita su uso. Algunos nuevos fármacos dotados de una excelente actividad frente a las cepas multirresistentes de *P. falciparum* son los fenantrenometanoles halofantrina y lumefantrina, y las artemisininas arteméter y artesunato, ambos derivados de los sesquiterpenos (v. cap. 71).

Se ha demostrado que las combinaciones de las artemisininas de acción rápida con un compuesto antipalúdico existente o de reciente introducción disponen de una notable eficacia tanto en el tratamiento como en el control del paludismo debido a *P. falciparum*. La rápida reducción de la biomasa del parásito (aproximadamente 10^8 veces en el plazo de 3 días) producida por las artemisininas deja una cantidad relativamente pequeña de microorganismos que se han de eliminar por el segundo fármaco (por lo general, mefloquina o lumefantrina). Esto comporta un notable descenso de la exposición de la población del parásito a la mefloquina o la lumefantrina, lo que disminuye la probabilidad de generar un mutante resistente a partir de la cepa responsable de la infección. Las combinaciones de artesunato y mefloquina, así como de arteméter y lumefantrina, han obtenido una tolerancia buena y una notable eficacia en el tratamiento del paludismo provocado por *P. falciparum* en individuos semiinmunes y no inmunes. Recientemente se ha detectado un descenso de la sensibilidad *in vivo* a los compuestos de artemisinina en cepas de *P. falciparum* a lo largo de la frontera entre Tailandia y Camboya (subregión del Gran Mekong), que es una localización histórica para la aparición de resistencia a antipalúdicos. Fuera de esta región, los niveles significativos de fracaso terapéutico de las combinaciones de artemisinina se deben principalmente a la resistencia del fármaco que acompaña a la artemisinina. No se ha documentado aún una resistencia alta a la artemisinina.

Aunque los motivos que justifican la transfusión de intercambio de eritrocitos en el paludismo grave son atractivos, no se han realizado ensayos clínicos prospectivos para comparar este tratamiento con otros. No obstante, el intercambio de eritrocitos (o de sangre completa), si está disponible, se debería plantear en casos de paludismo grave con signos clínicos de afectación cerebral, lesión pulmonar aguda, hemólisis grave con acidemia, *shock* o parasitemia importante o que aumenta a pesar de un tratamiento adecuado con antimicrobianos intravenosos. El uso de fármacos anticonvulsivos (fenobarbital) y dexametasona en el paludismo cerebral es probable que sea ineficaz o dañino y no se recomienda.

Cuando existen dudas sobre la resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina se aconseja considerar la cepa como resistente y elegir un tratamiento eficaz frente a una forma resistente. Si el laboratorio informa sobre la existencia de una infección mixta por *P. falciparum* y *P. vivax,* el tratamiento debe erradicar no solamente *P. falciparum* de los eritrocitos, sino también las formas hepáticas de *P. vivax* para evitar las recaídas. El fracaso por parte del laboratorio a la hora de detectar infecciones mixtas puede dar lugar a tratamientos inadecuados y a un retraso innecesario de la curación completa.

La quimioprofilaxis y la erradicación rápida de las infecciones son fundamentales para interrumpir el ciclo de transmisión entre el mosquito y el ser humano. El control de la reproducción de los mosquitos y la protección de la población mediante pruebas de detección selectiva, mosquiteras, ropas protectoras y repelentes de insectos también son importantes. La resistencia a la cloroquina complica el tratamiento de estas enfermedades, pero se puede superar cuando el médico conoce los regímenes alternativos. Se deben realizar pruebas de detección selectiva minuciosas, mediante extensiones de sangre o pruebas serológicas, a los inmigrantes de áreas endémicas y a los viajeros que han visitado dichas zonas para detectar una posible infección. El desarrollo de vacunas para proteger a la población que viaja a zonas endémicas o vive en ellas está investigándose.

Plasmodium knowlesi

Fisiología y estructura

P. knowlesi es un parásito que produce paludismo en los **monos del Viejo Mundo** (macacos de cola larga *[Macaca fascicularis]* y de cola de cerdo *[M. nemestrina]*). *P. knowlesi* se transmite a través de miembros del grupo de mosquitos *A. leucosphyrus,* que reside en la parte más alta del follaje de las áreas boscosas y contacta raramente con el ser humano. A diferencia de otros paludismos de primates, *P. knowlesi* muestra una especificidad por huésped laxa y es permisivo con el ser humano bajo condiciones naturales y experimentales, así como con los primates no humanos. De modo similar a *P. falciparum,* la invasión de los eritrocitos por *P. knowlesi* no se limita a los eritrocitos jóvenes o maduros, lo que permite el desarrollo de parasitemias de gran concentración. Posee un ciclo vital corto de 24 horas **(diario)** y el desarrollo del parásito en los eritrocitos no es simultáneo. La infección por *P. knowlesi* suele diagnosticarse incorrectamente como una infección por *P. falciparum* o *P. malariae* porque sus trofozoítos jóvenes se parecen a las formas en anillo de *P. falciparum* y sus etapas tardías se asemejan a las de *P. malariae.* A diferencia de *P. falciparum, P. knowlesi* no es secuestrado en los microvasos y no se han descrito las complicaciones neurológicas observadas en las infecciones por *P. falciparum.*

Los eritrocitos infectados por *P. knowlesi* presentan una morfología normal y en la sangre periférica pueden observarse todas las etapas de su desarrollo.

P. knowlesi, como *P. falciparum* y *P. malariae,* no produce hipnozoítos en el hígado. No se han observado recidivas de origen hepático.

Epidemiología

Hasta la fecha, las infecciones en humanos por *P. knowlesi* se han descrito en cantidad elevada únicamente en Malasia; sin embargo, la notificación de infecciones en países vecinos como Tailandia, Singapur, Brunéi, Indonesia, Birmania, Vietnam y Filipinas hace pensar que *P. knowlesi* es un parásito natural de los macacos de la región del Sudeste Asiático.

Síndromes clínicos

Los perfiles clínicos y de laboratorio de la infección por *P. knowlesi* son similares a los de los pacientes infectados con los otros parásitos que provocan paludismo. Los pacientes suelen presentar una enfermedad febril inespecífica con fiebre y escalofríos diarios. Otros síntomas frecuentes son cefalea, temblor, malestar general, dolor abdominal, dificultad respiratoria y tos productiva. La taquipnea, la pirexia y la taquicardia son signos clínicos frecuentes. La trombocitopenia y la disfunción hepática leve son frecuentes en el momento del ingreso hospitalario.

Aproximadamente, el 7% de los casos de infección por *P. knowlesi* han sido considerados graves a partir de los criterios de la Organización Mundial de la Salud, y la complicación más frecuente es la dificultad respiratoria de etiología pulmonar más que metabólica. Las muertes y la gravedad de la enfermedad se deben a insuficiencia pulmonar y hepatorrenal. La gravedad de la infección se relaciona con la elevada parasitemia, debida a su ciclo eritrocitario único y rápido de 24 horas y a su capacidad para infectar todas las etapas de los eritrocitos. Se recomienda encarecidamente considerar la infección por *P. knowlesi* en los casos en los que el estudio microscópico sugiera la infección por *P. malariae,* pero en los que el paciente presente bien un cuadro grave, hiperparasitemia (>0,1%; es decir, >5.000 parásitos/µl) o un antecedente reciente de haber visitado bosques o su cercanía en países del Sudeste Asiático.

Diagnóstico de laboratorio

Mientras que las formas de anillo de *P. knowlesi* son morfológicamente similares a las de *P. falciparum,* las etapas de trofozoíto, esquizonte y gametocito son indistinguibles de las de *P. malariae* con microscopia óptica. Entre las pruebas útiles para la identificación de *P. knowlesi* mediante microscopia, en caso de encontrarse presente, se encuentran trofozoítos jóvenes con formas en anillo pequeñas, gránulos de cromatina dobles y dos o tres parásitos por eritrocito (parecido a *P. falciparum*); trofozoítos con aspecto de ojo de pájaro y/o trofozoítos maduros con aspecto de banda parecidos a *P. malariae,* y esquizontes maduros con un recuento medio de merozoítos más elevado (16 por eritrocito) que en el caso de *P. malariae* (10-12 por eritrocito). La PCR específica de *P. knowlesi* es el único método fiable para identificar esta especie de *Plasmodium* cada vez más frecuente.

En la actualidad, no existen RDT disponibles comercialmente para detectar de modo específico *P. knowlesi.* En algunos casos de infección por *P. knowlesi* se han realizado RDT específicas de *P. falciparum* y *P. vivax.* La PLDH producida por las otras cuatro especies de *Plasmodium* que causan paludismo en el ser humano también se encuentra en *P. knowlesi.* Los anticuerpos frente a los antígenos panpalúdicos PLDH y aldolasa también presentan reacción cruzada con *P. knowlesi.* En la actualidad, las RDT no se recomiendan debido a la baja fiabilidad de sus resultados y a la baja sensibilidad para detectar *P. knowlesi.*

Tratamiento, prevención y control

Dada la potencial gravedad de la infección por *P. knowlesi,* si la identificación de la especie se basa únicamente en el estudio microscópico, o si la coinfección por *P. falciparum* no puede excluirse con certeza mediante PCR, el tratamiento debe ser el mismo que el del paludismo por *P. falciparum. P. knowlesi* parece ser sensible a numerosas alternativas terapéuticas y la mayoría de los pacientes responden con rapidez a la cloroquina.

La prevención de la infección por *P. knowlesi* se basa en evitar las picaduras de los mosquitos y en tomar fármacos profilácticos cuando esté indicado. Aunque las precauciones generales para evitar la picadura de los mosquitos *Anopheles* probablemente son de utilidad, se debe reconocer que las medidas actuales para el control del paludismo en interiores no evitan la transmisión zoonótica del paludismo por vectores que se alimentan principalmente en los bosques. La infección zoonótica por *P. knowlesi* es probable que represente un problema para el control del paludismo.

Plasmodium vivax

Fisiología y estructura

P. vivax (fig. 73.4) es selectivo en cuanto a que solo invade eritrocitos jóvenes inmaduros. Aunque durante mucho tiempo se ha considerado el **antígeno del grupo sanguíneo Duffy** de la superficie de los eritrocitos como el receptor primario de *P. vivax* (v. cap. 68), recientemente se ha descrito paludismo vivax clínico en pacientes Duffy negativos en Madagascar. Las moléculas del huésped y del parásito que permiten la invasión de los eritrocitos humanos por *P. vivax* independientemente del antígeno Duffy todavía no se conocen. En las infecciones debidas a este parásito, los eritrocitos infectados suelen estar agrandados y contienen numerosos gránulos de color rosa o **gránulos de Schüffner,** el trofozoíto tiene forma de anillo con aspecto ameboide, los trofozoítos más maduros y los esquizontes eritrocitarios contienen hasta 24 merozoítos y los gametocitos son redondos. Los esquistozontes maduros suelen contener gránulos de un pigmento pardo-dorado, la **hemozoína (pigmento palúdico).**

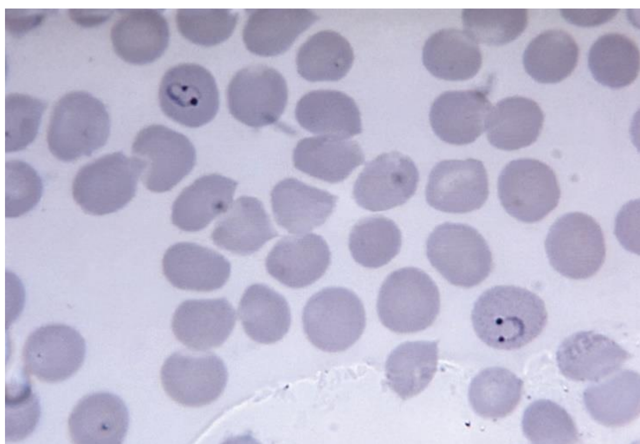


FIG. 73.4 Formas anulares de *Plasmodium vivax* con gránulos de cromatina dobles. Esta característica es más típica de *P. falciparum* que de *P. vivax*. Los anillos de *P. vivax* poseen una gran cantidad de citoplasma y un gran gránulo de cromatina y seudópodos ocasionales. Los eritrocitos son normales, de hasta 1,5 veces su tamaño normal, son redondos y contienen gránulos de Schüffner pequeños. (De CDC Public Health Image Library.)

Epidemiología

P. vivax es el plasmodio humano más frecuente y con distribución geográfica más amplia (regiones tropicales, subtropicales y templadas). La gran mayoría de los casos clínicos (>80%) de paludismo vivax se producen en Sudamérica y en el Sudeste Asiático.

Síndromes clínicos

Tras el período de incubación (generalmente de 10-17 días), el paciente presenta síntomas inespecíficos de tipo gripal, como cefalea, mialgias, fotofobia, anorexia, náuseas y vómitos (caso clínico 73.1).

Caso clínico 73.1 Paludismo

Mohin y Gupta (*Infect Dis Clin Pract* 15:209-212, 2007) describieron un caso de paludismo grave por *Plasmodium vivax*. El paciente era un hombre de 59 años que consultó por presentar fiebre alta de 1 día de evolución tras regresar de un viaje reciente a Guayana, en Sudamérica. No tomó ningún fármaco antes, durante o después del viaje. El paciente dijo que los síntomas le recordaban a los de una infección palúdica anterior 5 años antes, que también adquirió en Guayana. El frotis de sangre periférica realizado como parte de los estudios iniciales demostró numerosos eritrocitos con esquizontes, compatibles con infección por *Plasmodium*, y una parasitemia superior al 5%. Se realizaron varias pruebas en sangre, incluida la PCR del ADN, para determinar la especie del parásito. Se inició el tratamiento con quinina y doxiciclina oral por el temor a un paludismo resistente a la cloroquina. Durante los 4 días siguientes el paciente sufrió una trombocitopenia grave, insuficiencia renal no oligúrica, insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia circulatoria, a pesar de una reducción de la parasitemia por debajo del 0,5%. Recibió quinidina intravenosa y una transfusión de intercambio para tratar la infección por *P. falciparum*, que era la sospecha diagnóstica en aquel momento dada la gravedad de los síntomas. Sin embargo, al día siguiente, los resultados de la PCR mostraron que el parásito era *P. vivax*, no *P. falciparum*. El paciente mejoró de forma gradual y recibió primaquina para prevenir las recaídas.

Este caso muestra que, aunque es poco frecuente, el paludismo por *P. vivax* se puede complicar con una afectación respiratoria y circulatoria grave. Se debe considerar *P. vivax* en pacientes cuya situación se deteriora a pesar de una parasitemia relativamente baja. A diferencia de *P. falciparum*, las infecciones por *P. vivax* se asocian a un riesgo de recaída adicional, lo que obliga a realizar un tratamiento adecuado. Por último, este caso recuerda la importancia de la quimioprofilaxis y las medidas de protección personal cuando se planea un viaje a una región infestada por paludismo.

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Al progresar la infección aumenta el número de eritrocitos rotos que liberan merozoítos, así como detritos celulares tóxicos y hemoglobina, a la circulación. El conjunto de estas sustancias produce el cuadro típico de escalofríos, fiebre y temblor propios del paludismo. Estos **paroxismos** suelen repetirse de forma periódica (generalmente cada 48 horas) conforme se repite el ciclo de infección, multiplicación y lisis celular. Los paroxismos pueden ser relativamente leves o bien empeorar y convertirse en crisis graves, con horas de sudoración, escalofríos, temblores, fiebre alta persistente (39,5 a 41 °C) y postración.

P. vivax es responsable del **«paludismo terciano benigno»**. Este término hace referencia a que los paroxismos se repiten cada 48 horas (en los pacientes no tratados) y a la creencia de que la mayoría de los pacientes toleran los episodios y pueden sobrevivir durante años sin tratamiento. Sin embargo, los datos recientes sugieren que *P. vivax* puede producir **cuadros clínicos graves mortales** que son muy parecidos a los producidos por *P. falciparum*. Los cuadros notificados de paludismo vivax caracterizados por delirio, convulsiones, insuficiencia renal, *shock*, disfunción hepática, anemia grave, lesiones pulmonares, edema pulmonar y dificultad respiratoria aguda se han producido en el Sudeste Asiático, Oriente Medio y Sudamérica. Además, si no se tratan, las infecciones crónicas por *P. vivax* pueden conducir a lesión cerebral, renal y hepática a causa del pigmento palúdico, los detritos celulares y el taponamiento de los capilares de estos órganos por acumulaciones de eritrocitos agregados.

Diagnóstico de laboratorio

El examen microscópico de las extensiones sanguíneas finas y gruesas constituye el método de elección para confirmar el diagnóstico clínico de paludismo e identificar la especie concreta de plasmodios responsable de la enfermedad. La extensión gruesa es un método de concentración y se puede usar para detectar la presencia de microorganismos. Con entrenamiento es posible emplear también este método para identificar la especie. La extensión fina resulta más útil para la identificación hasta el nivel de especie. Las extensiones de sangre se pueden obtener en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad; no obstante, el mejor momento corresponde a los períodos entre los paroxismos de escalofríos y fiebre, cuando existe un mayor número de microorganismos intracelulares. Quizá sea necesario obtener varias muestras de sangre a intervalos de 4-6 horas.

Se dispone de procedimientos serológicos, pero se emplean sobre todo en los estudios epidemiológicos o para la detección de los donantes de sangre infectados. Las pruebas serológicas suelen permanecer positivas durante aproximadamente 1 año, incluso después de completar el tratamiento de la infección. Las RDT pueden utilizarse como medida complementaria al estudio microscópico para el diagnóstico del paludismo causado por *P. vivax;* sin embargo, la sensibilidad es por lo general mucho menor que para la detección de *P. falciparum:* el 69-85% frente al 94-100%, respectivamente.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la infección por *P. vivax* exige una combinación de medidas complementarias y de quimioterapia. Dentro de las primeras se incluyen el reposo en cama, el alivio de la fiebre y la cefalea, la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y, en algunos casos, la transfusión de sangre.

Se utilizan los siguientes regímenes de quimioterapia:

1. Supresor: encaminado a evitar la infección y los síntomas clínicos (es decir, una forma de profilaxis).
2. Terapéutico: destinado a la erradicación del ciclo eritrocitario.
3. Curación radical: destinado a la erradicación del ciclo exoeritrocitario en el hígado.
4. Gametocida: destinado a destruir los gametocitos eritrocitarios con el fin de prevenir la transmisión al mosquito.

La cloroquina es el fármaco de elección para la supresión y el tratamiento de la infección por *P. vivax,* seguida de la primaquina para la curación radical y la eliminación de los gametocitos. En Indonesia, las Islas Salomón, Nueva Guinea y Brasil han aparecido formas de *P. vivax* resistentes a la cloroquina. Los pacientes con infección por *P. vivax* resistente a la cloroquina pueden recibir tratamiento con otros fármacos, como la mefloquina ± artesunato, la quinina, la pirimetamina-sulfadoxina y la doxiciclina. La primaquina es especialmente eficaz para prevenir la recidiva por formas latentes de *P. vivax* en el hígado. Puesto que los fármacos antipalúdicos son potencialmente tóxicos, los médicos han de controlar los regímenes terapéuticos recomendados.

Plasmodium ovale

Fisiología y estructura

P. ovale es similar a *P. vivax* en muchos aspectos, incluida la selectividad para infectar los eritrocitos jóvenes flexibles. Como consecuencia, la célula del huésped aumenta de tamaño y se distorsiona, y suele adoptar una forma esférica. Los gránulos de Schüffner aparecen como gránulos de color rosa pálido y, a menudo, el borde celular presenta fimbrias o un aspecto irregular. El esquizonte de *P. ovale,* una vez maduro, contiene alrededor de la mitad de los merozoítos observados en *P. vivax,* y el pigmento palúdico es de color marrón oscuro. Recientemente, un análisis genético multilocus identificó la presencia de polimorfismos en *P. ovale*, y condujo a la descripción de las cepas clásica y variante. Hoy en día se acepta que *P. ovale* abarca dos subespecies estrechamente relacionadas que coexisten en las mismas regiones geográficas sin cruces entre ellas, *P. ovale curtisi* (cepa clásica) y *P. ovale wallikeri* (cepa variante). Estas dos subespecies son morfológicamente indistinguibles, si bien difieren en la duración de la latencia.

Epidemiología

P. ovale se encuentra sobre todo en África tropical, donde muchas veces es más prevalente que *P. vivax*. También se observa en Asia y Sudamérica.

Síndromes clínicos

El cuadro clínico del paludismo terciano por *P. ovale* (fiebre terciana benigna o paludismo oval) es similar al provocado por *P. vivax*. Las infecciones no tratadas duran solo alrededor de 1 año, en lugar de varios años como en el caso de *P. vivax*. Tanto la recidiva como la fase de recrudecimiento son parecidas a las causadas por *P. vivax*.

Diagnóstico de laboratorio

Al igual que para *P. vivax,* se examinan extensiones de sangre gruesas y finas para detectar las típicas células del huésped ovaladas con gránulos de Schüffner y pared celular irregular. Las pruebas serológicas presentan reacción cruzada con *P. vivax* y con otros plasmodios. Las RDT no se recomiendan para el diagnóstico de la infección por *P. ovale*.

Tratamiento, prevención y control

El régimen de tratamiento, incluida la administración de primaquina para prevenir la recidiva por formas hepáticas latentes, es similar al descrito para las infecciones por *P. vivax*. La prevención de la infección por *P. ovale* implica las mismas medidas usadas para la prevención de la infección por *P. vivax* y los demás plasmodios.

Plasmodium malariae

Fisiología y estructura

A diferencia de *P. vivax* y *P. ovale, P. malariae* solamente es capaz de infectar eritrocitos maduros con membranas celulares relativamente rígidas. Como consecuencia, el crecimiento del parásito se debe adaptar al tamaño y la forma del eritrocito. Este hecho hace que no produzca un agrandamiento ni una distorsión del eritrocito, en contraste con lo que ocurre en el caso de *P. vivax* y *P. ovale,* aunque el parásito adopta formas peculiares dentro de la célula del huésped: «formas en banda y en barra», así como formas muy compactas que tienen un color oscuro con las técnicas de tinción. El esquizonte de *P. malariae* no muestra agrandamiento ni distorsión del eritrocito y se suele componer de ocho merozoítos que adoptan una disposición en roseta. A veces aparecen en la célula del huésped gránulos rojizos denominados **gránulos de Ziemann.**

A diferencia de *P. vivax* y *P. ovale,* no se encuentran hipnozoítos de *P. malariae* en el hígado ni se producen recidivas de la enfermedad. Existen recrudecimientos y se pueden observar nuevas crisis después de la aparente desaparición de los síntomas.

Epidemiología

La infección por *P. malariae* se produce sobre todo en las mismas regiones subtropicales y templadas que las infecciones por los otros plasmodios, pero es menos frecuente.

Síndromes clínicos

El período de incubación de *P. malariae* es el más largo de todos los plasmodios y suele durar de 18 a 40 días, aunque en ocasiones se prolonga durante meses o años. Los primeros síntomas son de tipo gripal y la fiebre se repite cada 72 horas (cuartana o paludismo palúdico). Las crisis tienen carácter entre moderado y grave y duran varias horas. Las infecciones no tratadas pueden persistir hasta 20 años.

Diagnóstico de laboratorio

La observación de las **formas «en barra y en banda»** características y de los **esquizontes en «roseta»** en las extensiones sanguíneas gruesas y finas permite diagnosticar la infección por *P. malariae*. Como ya se ha explicado, las pruebas serológicas presentan reacciones cruzadas con otros plasmodios. Las RDT no están recomendadas para el diagnóstico de las infecciones por *P. malariae*.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento es similar al empleado en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale,* y se deben administrar fármacos para prevenir el recrudecimiento. No es necesario el tratamiento para prevenir las recaídas asociadas a la presencia de formas hepáticas latentes, ya que no existen en el caso de *P. malariae*. Las medidas de prevención y control son las ya expuestas en las secciones relativas a *P. vivax* y *P. ovale*.

Género *Babesia*

El género *Babesia* está formado por parásitos esporozoarios intracelulares que recuerdan a los plasmodios desde el punto de vista morfológico. La babesiosis es una zoonosis que afecta a diversos animales, como ciervos, vacas y roedores; el ser humano actúa como huésped accidental. La infección se transmite a través de garrapatas de *Ixodes*. *B. microti* es la causa habitual de babesiosis en Estados Unidos.

Fisiología y estructura

La infección en el ser humano se contrae por el contacto con una garrapata infectada (fig. 73.5). Los **cuerpos piriformes** infecciosos se introducen en el torrente sanguíneo e infectan los eritrocitos. Los trofozoítos intraeritrocitarios se multiplican por **fisión binaria,** forman tétradas y después producen la lisis del eritrocito con liberación de merozoítos; estos pueden reinfectar otras células para mantener así la infección. Igualmente, las células infectadas pueden ser ingeridas por las garrapatas al alimentarse de sangre y el microorganismo se multiplica también en el artrópodo. La infección dentro de la población de garrapatas se mantiene, asimismo, por transmisión transovárica. Las células humanas infectadas recuerdan a las formas anulares de *P. falciparum,* pero el examen cuidadoso de las extensiones sanguíneas no pone de manifiesto la presencia de pigmento palúdico ni de otras formas de la fase de crecimiento que suelen ser características en las infecciones por plasmodios (fig. 73.6).

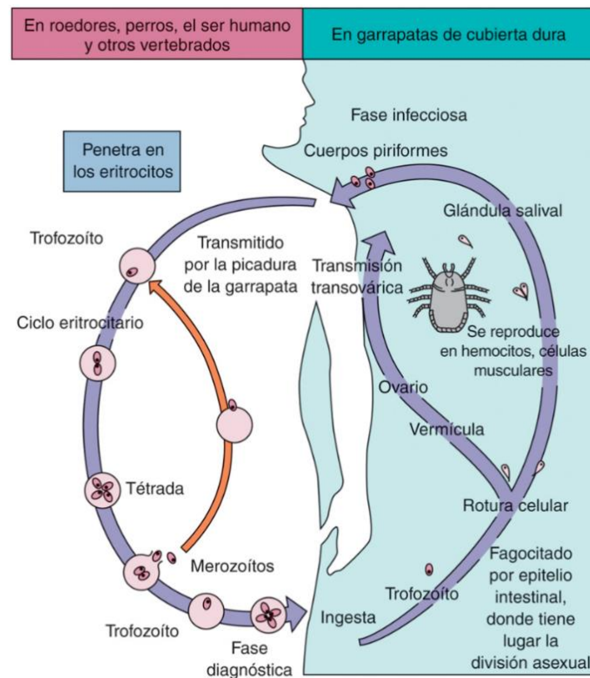


FIG. 73.5 Ciclo vital del género *Babesia*.

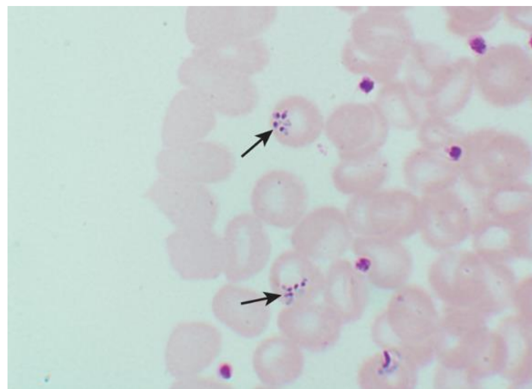


FIG. 73.6 Formas anulares de *Babesia microti*. Obsérvense las numerosas formas anulares *(flechas)* en el interior de los eritrocitos y las semejanzas existentes con las de *Plasmodium falciparum* en la figura 73.2.

Epidemiología

Hay más de 70 especies diferentes de *Babesia* en África, Asia, Europa y Norteamérica, y *B. microti* es la causa de la enfermedad en el ser humano a lo largo de la costa nordeste de Estados Unidos (p. ej., Nantucket Island, Martha's Vineyard, Shelter Island). *I. dammini* es la garrapata que transmite la babesiosis en esta zona, y los reservorios naturales son los ratones de campo, los topos y otros pequeños roedores. Los estudios serológicos en zonas endémicas han demostrado una elevada incidencia de exposición previa a *Babesia*. Presumiblemente, la mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves. *B. divergens,* que se ha detectado con una frecuencia mayor en Europa, causa infecciones graves, muchas veces mortales, en individuos sometidos a esplenectomía. Se ha observado parasitemia grave persistente por *B. microti* en pacientes inmunodeprimidos infectados por el VIH con bazos intactos. Aunque la mayoría de las infecciones se producen por picadura de garrapatas, *B. microti* se transmite cada vez con más frecuencia por transfusiones sanguíneas en Estados Unidos. Un incremento importante reciente en las babesiosis transmitidas por transfusión (BTT) causadas por *B. microti,* junto con 12 muertes en receptores de transfusiones diagnosticados de babesiosis, ha convertido a la BTT en un problema importante de la medicina transfusional. La prevención de los casos asociados a transfusión se realiza fundamentalmente mediante cuestionarios de cribado al donante de sangre; aquellos que presentan antecedentes de babesiosis son rechazados indefinidamente como donantes de sangre.

Existe la necesidad de un método de cribado viable y rentable para los hemoderivados. La FDA no ha aprobado aún una prueba para este fin.

Síndromes clínicos

Después de un período de incubación de 1 a 4 semanas, los pacientes con síntomas presentan malestar general, fiebre sin periodicidad, cefalea, escalofríos, sudoración, cansancio y debilidad. Según progresa la infección y aumenta el número de eritrocitos destruidos, aparece anemia hemolítica y el paciente puede desarrollar insuficiencia renal. La enfermedad avanzada puede cursar con hepatomegalia y esplenomegalia. Es posible que persista una parasitemia de bajo grado durante varias semanas. La esplenectomía o la asplenia funcional, la inmunosupresión, la infección por el VIH y la edad avanzada aumentan la vulnerabilidad a la infección y la probabilidad de que la persona desarrolle una enfermedad grave.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de las extensiones sanguíneas representa el método diagnóstico de elección. Los técnicos de laboratorio han de tener experiencia en diferenciar los géneros *Babesia* y *Plasmodium*. *Babesia* puede asemejarse a *P. falciparum* por la presencia de eritrocitos infectados con múltiples formas anulares pequeñas (v. fig. 73.6). Las extensiones sanguíneas pueden arrojar resultados negativos en pacientes con parasitemia de bajo grado. Estos casos se pueden diagnosticar mediante inoculación de la sangre a hámsteres, animales muy vulnerables a la infección. Para el diagnóstico también se dispone de pruebas serológicas y amplificación del ADN de *Babesia* mediante PCR.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de elección para los cuadros leves-moderados es la combinación de atovacuona y azitromicina, mientras que la clindamicina, la quinina y las transfusiones están indicadas para los cuadros graves. También se han usado, con resultados variables, otros agentes antiprotozoarios, como la cloroquina y la pentamidina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad leve se recuperan sin ningún tratamiento específico. Las transfusiones han tenido éxito en pacientes esplenectomizados con infecciones graves por *B. microti* o *B. divergens*. La utilización de prendas protectoras y de repelentes de insectos puede minimizar la exposición a las garrapatas en áreas endémicas, lo que reviste una gran importancia en la prevención de la enfermedad. La garrapata ha de alimentarse durante varias horas a partir de un individuo para transmitir los microorganismos, por lo que la eliminación rápida del artrópodo adherido puede evitar la infección.

Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii es un parásito coccidio típico que está relacionado con *Plasmodium, Cystoisospora* y otros miembros del clado Apicomplexa. Es un parásito intracelular que se encuentra en una amplia variedad de animales, como aves, y también en el ser humano. Tan solo se ha descrito una especie y parece existir poca variación entre las distintas cepas. El reservorio esencial de *T. gondii* es el gato doméstico común y otros felinos.

Fisiología y estructura

Los microorganismos se desarrollan en las células intestinales del gato y durante un ciclo extraintestinal que implica su paso a los tejidos por medio del torrente sanguíneo (fig. 73.7). Los microorganismos del ciclo intestinal son eliminados con las heces del animal y maduran en el medio ambiente externo para transformarse en quistes infecciosos al cabo de 3 o 4 días. Los ovoquistes, similares a los de *Cystoisospora belli,* un protozoo parásito intestinal del ser humano, pueden ser ingeridos por los ratones y otros animales (como el ser humano) y producir una infección aguda o crónica de varios tejidos, incluido el cerebro. Los gatos contraen la infección al ingerir tejidos procedentes de roedores infectados.

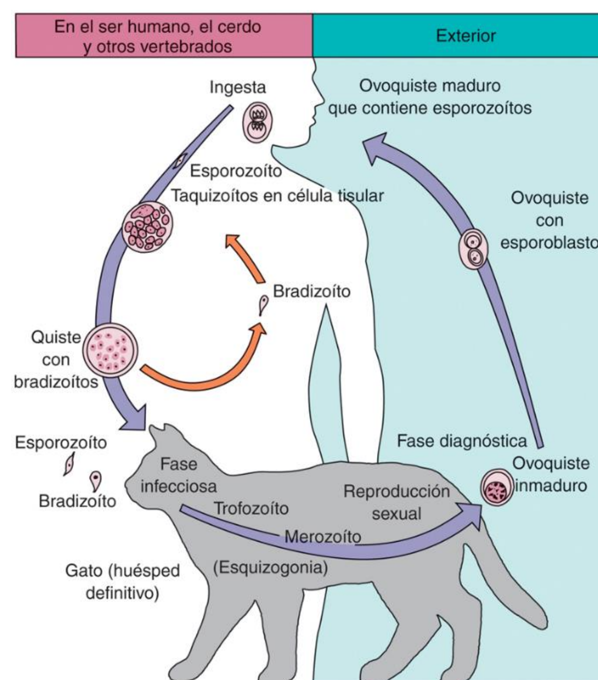


FIG. 73-7 Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*.

A partir del ovoquiste se desarrollan algunas formas infecciosas **(trofozoítos)** que aparecen como cuerpos semilunares delgados llamados **taquizoítos.** Estas formas se multiplican con rapidez y son responsables tanto de la infección inicial como del daño tisular. También se observan formas más cortas de crecimiento lento, denominadas **bradizoítos,** que producen quistes en las infecciones crónicas.

Epidemiología

La infección del ser humano por *T. gondii* está muy difundida; sin embargo, cada vez está más claro que ciertos individuos inmunodeprimidos, como los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones graves. El amplio abanico de animales (carnívoros, herbívoros y aves) que albergan el microorganismo explica la magnitud de la transmisión de este parásito.

La infección humana puede adquirirse de varias maneras: 1) consumo de carne contaminada poco hecha con quistes de *T. gondii;* 2) ingesta de ovoquistes procedentes de manos, alimentos, tierra o agua contaminados con heces de gatos; 3) trasplante de órganos o transfusión sanguínea; 4) transmisión transplacentaria, y 5) inoculación accidental de taquizoítos. Los estudios serológicos muestran un aumento en la prevalencia de infección en poblaciones humanas en las que es popular el consumo de carne poco hecha o jugos de carne. Merece la pena señalar que las pruebas serológicas son negativas en las poblaciones de individuos y de roedores que habitan las pocas regiones donde nunca han existido gatos. En Estados Unidos, los brotes epidémicos de toxoplasmosis suelen relacionarse con el consumo de carne poco hecha (p. ej., hamburguesas) y el contacto con heces de gato.

La infección transplacentaria es posible durante el embarazo tanto a partir de una infección adquirida por carne o jugos de carne como del contacto con heces de gato. La infección transplacentaria debida a una madre infectada tiene consecuencias devastadoras para el feto. La infección por transfusión de sangre contaminada o a través de órganos trasplantados es posible, pero no frecuente. El uso compartido de jeringuillas entre los consumidores de drogas por vía intravenosa también puede facilitar la transmisión de *Toxoplasma*.

Aunque la tasa de seroconversiones es similar entre todos los individuos de una determinada zona geográfica, la frecuencia de enfermedad grave se ve afectada de forma espectacular por el estado inmunitario de los individuos. La infección diseminada y la afectación del sistema nervioso central (SNC) son mucho más frecuentes en pacientes con defectos de la inmunidad celular, especialmente los infectados por el VIH o los sometidos a trasplantes de órganos o a un tratamiento inmunosupresor. En estos casos se cree que la enfermedad se debe a la reactivación de una infección previa latente en lugar de a una nueva exposición al microorganismo.

Síndromes clínicos

La mayoría de las infecciones por *T. gondii* son benignas y asintomáticas, y los síntomas tan solo aparecen cuando los parásitos pasan de la sangre a los tejidos, donde se convierten en formas intracelulares (caso clínico 73.2). En los casos con enfermedad sintomática, la infección se caracteriza por destrucción celular, multiplicación de los microorganismos y, en última instancia, formación de quistes. Puede afectar a muchos tejidos diferentes; sin embargo, el microorganismo muestra un tropismo particular por las células del pulmón, el corazón, los órganos linfoides y el SNC, incluido el ojo.

Caso clínico 73.2 Toxoplasmosis

Vincent y cols. (*Infect Med* 23:390, 2006) describieron el caso de una mujer de 67 años con una enfermedad de Hodgkin de 3 años de evolución que recibió quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células madre. Al poco tiempo desarrolló fiebre y neutropenia y se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro. Los resultados de los hemocultivos y urocultivos fueron negativos. Tras la resolución de la neutropenia (1 mes tras el trasplante), la paciente desarrolló confusión y obnubilación. Los estudios radiológicos del encéfalo mostraron microinfartos en ambos hemisferios y el mesencéfalo. Los datos de la punción lumbar no resultaron clarificadores. Ante la sospecha de toxoplasmosis se añadió pirimetamina y sulfadiazina al tratamiento. Cuando apareció una necrólisis epidérmica tóxica se suspendió la sulfadiazina y se empezó a administrar clindamicina. Se produjo un fracaso multiorgánico y la paciente falleció 1 semana más tarde. En la autopsia se detectaron quistes con bradizoítos en el encéfalo y el corazón de la paciente. Los datos histológicos e inmunohistoquímicos confirmaron una toxoplasmosis diseminada.

La toxoplasmosis diseminada es poco frecuente, sobre todo tras un trasplante autólogo de células madre. La causa probable de la reactivación y diseminación de *Toxoplasma* en esta paciente fue la inmunodepresión mediada por células en relación con la enfermedad de Hodgkin y su tratamiento. Además de la afectación encefálica, en la toxoplasmosis diseminada suelen estar afectados el corazón, el hígado y los pulmones.

Entre los síntomas de la enfermedad aguda figuran escalofríos, fiebre, cefalea, mialgias, linfadenitis y astenia; el cuadro recuerda, en ocasiones, al descrito para la mononucleosis infecciosa. Los signos y los síntomas de la enfermedad crónica corresponden a linfadenitis, a veces exantema, indicios de hepatitis, encefalomielitis y miocarditis. Algunos casos cursan con coriorretinitis, que puede provocar ceguera.

La infección congénita por *T. gondii* también se da en hijos de madres infectadas durante el embarazo. La infección durante el primer trimestre provoca aborto espontáneo, parto de feto muerto o enfermedad grave. Entre las manifestaciones en el lactante que haya contraído la infección después del primer trimestre se incluyen epilepsia, encefalitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, retraso psicomotor o mental, coriorretinitis, ceguera, anemia, ictericia, exantema, neumonía, diarrea e hipotermia. Es posible que el lactante no presente síntomas al nacer y desarrolle la enfermedad meses o años más tarde. La mayoría de esos niños sufren **coriorretinitis** con o sin ceguera o trastornos neurológicos como retraso mental, convulsiones, microcefalia o sordera.

En los individuos inmunodeprimidos de mayor edad se observa un espectro de enfermedad diferente. La reactivación de la toxoplasmosis latente representa un problema especial en estos individuos. Los síntomas de la infección por *Toxoplasma* en huéspedes inmunodeprimidos suelen ser de índole neurológica, producidos sobre todo por encefalopatía difusa, meningoencefalitis o lesiones expansivas en el cerebro. La reactivación de la toxoplasmosis cerebral se ha convertido en una causa importante de encefalitis en los pacientes con sida. La enfermedad suele ser multifocal, con aparición de más de una lesión cerebral al mismo tiempo. Los síntomas guardan relación con la localización de las lesiones y pueden consistir en hemiparesia, convulsiones, trastornos visuales, confusión y letargo. Entre las demás localizaciones de la infección descritas se incluyen los ojos, el pulmón y los testículos. Aunque la enfermedad aparece sobre todo en pacientes con sida, puede provocar manifestaciones similares en otros individuos inmunodeprimidos, en particular los receptores de trasplantes de órganos sólidos.

Diagnóstico de laboratorio

Se necesitan pruebas serológicas para diagnosticar una infección aguda activa; el diagnóstico se establece mediante la demostración del aumento de los títulos de anticuerpos en muestras de sangre recogidas de forma seriada. Dado que el contacto con este microorganismo es frecuente, es fundamental analizar los distintos isotipos de anticuerpos y prestar atención al aumento de los títulos para distinguir la infección aguda activa de una infección crónica o asintomática previa. Los laboratorios de referencia emplean un panel de pruebas denominado perfil serológico de *T. gondii* (PST) para determinar si la infección es compatible con una de reciente adquisición o es más antigua. La PST incluye: 1) la prueba de colorante Sabin-Feldman para medir los anticuerpos de tipo IgG; 2) los análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para medir anticuerpos IgM, IgA e IgE; 3) la prueba de aglutinación inmunoadsorbente para medir las concentraciones de anticuerpos IgE, y 4) la prueba de aglutinación diferencial para medir las concentraciones de anticuerpos IgG.

La valoración inicial del paciente inmunocompetente incluye la detección selectiva de anticuerpos IgG frente a *T. gondii*. Aunque muchos estudios y directrices indican la utilidad de las pruebas para medir IgM en paralelo, los anticuerpos IgM frente a *T. gondii* pueden persistir más de 12 meses tras una infección aguda, lo que genera un resultado falso positivo. Si los títulos de IgG resultan equívocos, se deberían recoger muestras seriadas con 3 semanas de separación y analizarlas en paralelo. Si el título de IgG es negativo (menos de 1:16), entonces se descarta la infección por *Toxoplasma*. Un incremento al doble de los títulos de anticuerpos indica una infección aguda, igual que la seroconversión de un resultado negativo a otro positivo. Un título elevado aislado no resulta suficiente para diagnosticar la toxoplasmosis porque los títulos de IgG pueden permanecer elevados durante muchos años tras la infección.

La toxoplasmosis en pacientes con tumores malignos, trasplantes de órganos o sida se considera debida generalmente a la reactivación de una infección crónica asintomática (latente). El diagnóstico de encefalitis por *Toxoplasma* generalmente precisa una tomografía computarizada o una resonancia magnética cerebral. Sin embargo, las alteraciones cerebrales asociadas a *Toxoplasma* pueden ser indistinguibles del linfoma cerebral relacionado con el sida o la enfermedad de Chagas cerebral. Por tanto, para alcanzar un diagnóstico definitivo se deben utilizar técnicas microscópicas, serológicas y moleculares. El diagnóstico en estos pacientes puede resultar muy difícil. El anticuerpo IgM suele ser indetectable y la presencia de anticuerpo IgG solo confirma la infección previa. Cuando no existen pruebas serológicas de infección aguda, el diagnóstico solo se podrá confirmar mediante la detección histológica del microorganismo en los tejidos o la detección de los ácidos nucleicos por la PCR. Los pacientes inmunodeprimidos sin anticuerpos IgG tienen riesgo de una infección aguda adquirida, mientras que los pacientes seropositivos pueden sufrir una reactivación.

Los métodos empleados para el diagnóstico de la toxoplasmosis aguda en las embarazadas son los mismos que se usan en adultos inmunocompetentes. La FDA ha publicado una nota de advertencia para los médicos en contra del uso de los kits comerciales para detectar IgM frente a *T. gondii* como método único para la detección selectiva en el embarazo dada la elevada frecuencia de falsos positivos y falsos negativos en estas pacientes. Se recomienda realizar una prueba de confirmación en un laboratorio de referencia para *Toxoplasma*. Si no se encuentran anticuerpos IgG e IgM, se puede descartar la infección activa.

El diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita puede realizarse con ecografía y amniocentesis. El análisis mediante PCR del líquido amniótico para detectar *T. gondii* ofrece unos valores predictivos negativos y positivos excelentes. Dado que existen anticuerpos maternos IgG en el recién nacido, la detección de anticuerpos IgA e IgM es la base del diagnóstico serológico de la toxoplasmosis en el recién nacido.

La identificación de trofozoítos y quistes de *Toxoplasma* en los tejidos y líquidos corporales representa el método diagnóstico definitivo (fig. 73.8). Es posible el examen directo de muestras de biopsias de ganglios linfáticos, cerebro, miocardio u otros tejidos sospechosos y de líquidos corporales como el líquido cefalorraquídeo (LCR), el líquido amniótico o el líquido procedente del lavado broncoalveolar. Las nuevas tinciones de fluorescencia basadas en anticuerpos monoclonales pueden facilitar la detección directa de *T. gondii* en los tejidos. Los métodos de cultivo para *T. gondii* son en gran parte experimentales, y no suelen estar disponibles en los laboratorios clínicos. Los dos métodos disponibles son la inoculación del material sospechoso en el peritoneo del ratón y el cultivo de tejidos.

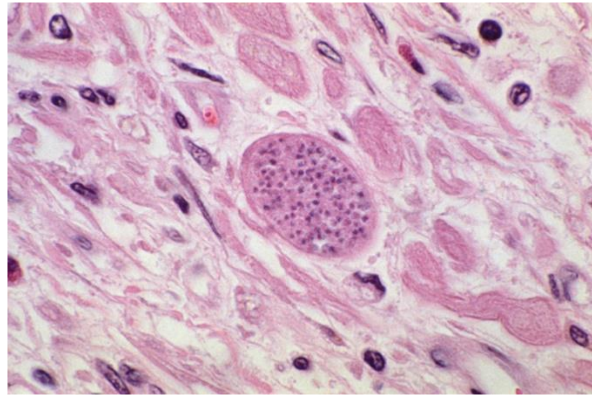


FIG. 73.8 Quiste de *Toxoplasma gondii* en una muestra tisular. En el quiste pueden existir cientos de microorganismos que pueden activarse e iniciar la enfermedad cuando disminuye la inmunidad del huésped (p. ej., inmunodepresión en receptores de trasplantes y en enfermedades como el sida).

Los adelantos logrados en el desarrollo de métodos de diagnóstico basados en las técnicas de PCR son prometedores y pueden proporcionar un diagnóstico rápido y sensible al detectar la presencia del microorganismo en sangre, LCR, líquido amniótico y otras muestras clínicas. La aplicación más importante de la PCR es la que se lleva a cabo para el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita empleando líquido amniótico. Cuando los resultados serológicos maternos indican una infección potencial durante el embarazo, la PCR del líquido amniótico es más sensible para confirmar una infección fetal que los métodos convencionales de inoculación de células de cultivo de ratón y tisulares y que las determinaciones de IgM en la sangre fetal. La tecnología de la PCR para *Toxoplasma* la ofrece el Toxoplasma Serology Laboratory, Palo Alto, California, y unos pocos laboratorios comerciales. Actualmente existen sistemas comerciales que logran resultados comparables a los de los sistemas de los laboratorios de referencia.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la toxoplasmosis depende de la naturaleza del proceso infeccioso y de la inmunocompetencia del huésped. Las infecciones semejantes a la mononucleosis en huéspedes sanos se resuelven espontáneamente y no requieren ningún tratamiento específico. Por el contrario, es necesario tratar la infección diseminada o del SNC en individuos inmunodeprimidos. Con anterioridad a la asociación de *T. gondii* con la infección por el VIH, los pacientes inmunodeprimidos con toxoplasmosis recibían tratamiento durante 4-6 semanas. En el contexto de la infección por el VIH, la interrupción del tratamiento a las 4-6 semanas se asocia a una tasa de recidivas del 25%. Estos pacientes son tratados en la actualidad con un régimen inicial de pirimetamina y sulfadiazina a dosis altas; posteriormente se continúa con dosis más bajas de ambos fármacos durante un período indefinido. Aunque la combinación de pirimetamina y sulfadiazina representa el régimen de elección, su toxicidad (exantemas y supresión medular) puede exigir el cambio a fármacos alternativos. La combinación de clindamicina y pirimetamina constituye la alternativa mejor estudiada. Los compuestos atovacuona y azitromicina (en monoterapia o en combinación con pirimetamina) han demostrado alguna actividad, aunque es necesario evaluar su eficacia y seguridad en comparación con la clindamicina asociada a pirimetamina. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol es otra alternativa aceptable a la pirimetamina-sulfadiazina en el tratamiento de la toxoplasmosis diseminada o con afectación del SNC. El uso de corticoides está indicado como parte del tratamiento del edema cerebral y en las infecciones oculares que afectan o amenazan la mácula.

Es difícil tratar las infecciones que se producen durante el primer trimestre del embarazo dada la teratogenicidad de la pirimetamina en los animales de laboratorio. Se ha empleado tanto clindamicina como espiramicina con resultados aparentemente satisfactorios. Al parecer, la espiramicina no es eficaz frente al tratamiento de la toxoplasmosis en individuos inmunodeprimidos.

A medida que aumenta el número de pacientes inmunodeprimidos con riesgo de infección diseminada, se hace más hincapié en las medidas preventivas y en la profilaxis específica. Actualmente se llevan a cabo pruebas rutinarias de detección serológica en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante de órganos, así como en las fases precoces de la infección por el VIH. Los individuos con resultados positivos en las pruebas serológicas corren un riesgo mucho mayor de padecer una forma grave de la enfermedad y, en ellos, se está considerando la realización de profilaxis. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol, que se utiliza también como profilaxis frente a las infecciones por *Pneumocystis jirovecii,* también parece ser eficaz para prevenir la infección por *T. gondii*. Otras medidas preventivas en las mujeres embarazadas y en los huéspedes inmunodeprimidos deben incluir evitar el consumo y la manipulación de carnes crudas o poco hechas y el contacto con heces de gatos. Al igual que ocurre con otros protozoos, la disponibilidad del tratamiento antirretroviral se ha acompañado de una reducción importante de la toxoplasmosis asociada al sida. En particular, los casos de encefalitis por *Toxoplasma* han disminuido tanto que en la actualidad son muy raros en las regiones con acceso al tratamiento antirretroviral.

Sarcocystis lindemanni

S. lindemanni es un coccidio típico íntimamente relacionado con las formas intestinales de *S. suihominis, S. bovihominis* y *C. belli,* y con el parásito sanguíneo y tisular *T. gondii. S. lindemanni* se distribuye por todo el mundo en distintos animales, especialmente ovejas, vacas y cerdos. El ser humano se infecta accidentalmente al consumir carne de estos animales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero es posible encontrar miositis, que es una inflamación de los músculos, disnea y eosinofilia. Se ha descrito infección del miocardio, aunque es extraordinariamente infrecuente. No existe ningún tratamiento específico para la infección muscular.

Amebas de vida libre

Las amebas pertenecientes a los géneros *Naegleria, Acanthamoeba* y *Balamuthia, Sappinia pedata, Paravahlkampfia francinae* y otras amebas de vida libre se encuentran en el suelo y en lagos, arroyos y otros entornos acuáticos contaminados. La mayoría de las infecciones del ser humano por amebas se adquieren durante los meses cálidos del verano y afectan a individuos que se exponen al parásito al nadar en aguas contaminadas. La inhalación de quistes presentes en el polvo puede ser responsable de algunas infecciones, mientras que las infecciones oculares por especies del género *Acanthamoeba* se asocian a la contaminación de las lentes de contacto con soluciones no estériles utilizadas para su limpieza.

Síndromes clínicos

Naegleria, Acanthamoeba y *Balamuthia, Sappinia* y *Paravahlkampfia* son patógenos oportunistas. Aunque la colonización de las fosas nasales es generalmente asintomática, estas amebas pueden invadir la mucosa nasal y el cerebro (caso clínico 73.3). La causa más frecuente de **meningoencefalitis amebiana** primaria (MAP) aguda es *N. fowleri*. La destrucción del tejido cerebral se caracteriza por una meningoencefalitis mortal fulminante. Los síntomas consisten en cefalea frontal intensa, dolor de garganta, fiebre, congestión nasal con alteración en los sentidos del gusto y el olfato, rigidez de cuello y presencia de signo de Kernig. El LCR es purulento y puede contener muchos eritrocitos y amebas móviles. Clínicamente, la evolución de la enfermedad es rápida, y el paciente suele fallecer en el plazo de 4 o 5 días. Los hallazgos de la autopsia revelan la presencia de trofozoítos de *Naegleria* en forma de quistes (fig. 73.9). Aunque todos los casos de esta enfermedad eran mortales antes de 1970, desde ese año se ha descrito la supervivencia de algunos casos diagnosticados y tratados de forma precoz.

Caso clínico 73.3 Encefalitis amebiana

Rahimian y Kleinman (*Infect Med* 22:382-385, 2005) describieron el caso de un hombre de 43 años originario de República Dominicana que consultó por un cuadro convulsivo. El paciente tenía antecedentes de diabetes e hipertensión, pero no refería convulsiones previas. Los resultados de la TC sin contraste fueron normales. La exploración neurológica era normal y el paciente recibió el alta domiciliaria. Unas 2 semanas más tarde fue ingresado de nuevo por una nueva crisis hemifacial izquierda. La TC craneal sin contraste mostró un engrosamiento con hipodensidad de nueva aparición en la sustancia gris frontal derecha. El paciente desarrolló una debilidad generalizada progresiva con parálisis de la extremidad superior izquierda. La TC sin contraste mostró un aumento del tamaño de la región hipodensa frontal derecha con edema vasogénico y aparición de una nueva lesión hipodensa parietal izquierda. En aquel momento, el paciente presentaba también disartria y cefalea occipital bilateral. El paciente trabajaba en la construcción y no consumía drogas por vía parenteral ni tampoco se había sometido a intervenciones dentales recientes ni tenía otros factores de riesgo de infección por el VIH. El único viaje reciente que había realizado fue a República Dominicana 2 años antes. La exploración clínica mostró disartria, parálisis de la mitad izquierda de la cara y parálisis del miembro superior izquierdo. La punción lumbar mostró aumento de los leucocitos en el LCR con una proteinorraquia de 50 mg/dl y una glucorraquia de 145 mg/dl (la glucemia era de 327 mg/dl). La tinción con Gram del LCR fue negativa. La resonancia magnética craneal mostró dos lesiones grandes con refuerzo anular y posible necrosis central. Los resultados del VIH fueron negativos. La biopsia cerebral mostró infiltrado linfocitario, sobre todo en regiones perivasculares. Un estudio más detallado encontró trofozoítos y quistes amebianos, sugestivos de encefalitis amebiana. Los resultados de la PCR fueron compatibles con infección por *Balamuthia mandrillaris*. Se inició tratamiento con pentamidina, pero el paciente falleció 3 días después.

La encefalitis por *Balamuthia* se ha descrito en individuos inmunodeprimidos e inmunocompetentes. Muchos pacientes infectados no refieren haber nadado o estado expuestos a aguas contaminadas. Se cree que la vía de entrada es la vía respiratoria o una úlcera en la piel, con posterior diseminación al encéfalo. La mayoría de los casos de encefalitis amebiana se diagnostican tras la muerte. Recientemente se ha empleado una prueba de PCR específica para *Balamuthia* en el diagnóstico, como sucedió en este ejemplo. La mayoría de los pacientes fallecen a las pocas semanas de comenzar los síntomas neurológicos, aunque se traten con pentamidina.

LCR, líquido cefalorraquídeo; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa; *TC*, tomografía computarizada.

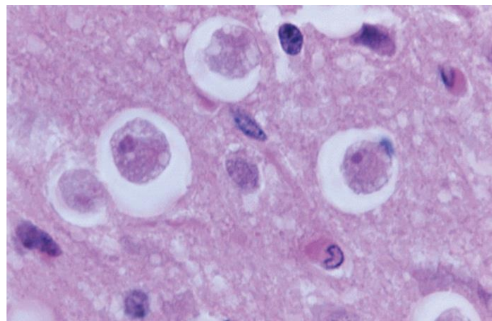


FIG. 73.9 Numerosos trofozoítos de *Naegleria* en tejido encefálico de un paciente con meningoencefalitis por amebas. (De CDC Public Health Image Library.)

Otras pequeñas amebas de vida libre pueden causar con poca frecuencia encefalitis en seres humanos. *S. diploidea* es una ameba de vida libre que se encuentra en el suelo contaminado con heces de alces y búfalos. Se identificó *S. diploidea* en una lesión cerebral extirpada de un hombre inmunocompetente de 38 años que consultó por cefalea frontal bilateral, visión borrosa y

pérdida de conocimiento después de una infección sinusal. Recientemente se ha aislado una nueva especie de ameba de vida libre del género *Paravahlkampfia (P. francinae)*, en el LCR de un paciente con cefalea, faringitis, vómitos y síntomas típicos de MAP. El paciente se recuperó en pocos días, lo que sugiere que casos previos de MAP no mortal pueden haber estado provocados por este microorganismo.

A diferencia de lo que ocurre en las amebas del género *Naegleria,* los microorganismos de los géneros *Acanthamoeba* y *Balamuthia* causan una encefalitis amebiana granulomatosa y abscesos cerebrales únicos o múltiples fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos. La evolución de la enfermedad es más lenta y presenta un período de incubación de al menos 10 días. La afección resultante es una encefalitis granulomatosa crónica con edema del tejido cerebral.

Los microorganismos del género *Acanthamoeba* también pueden provocar infecciones oculares y cutáneas. La queratitis se asocia con frecuencia a un traumatismo ocular que se produce antes de que la superficie ocular se contamine con tierra, polvo o agua. La utilización de lentes de contacto limpiadas de forma inadecuada se asocia también a esta entidad. La invasión por amebas del género *Acanthamoeba* produce úlceras corneales y dolor ocular importante. Recientemente se han descrito casos de infección cutánea y subcutánea diseminada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* en pacientes con sida y en receptores de trasplante de órganos sólidos. Estas infecciones comportan la formación de múltiples nódulos de tejido blando que contienen amebas, según se comprueba en las biopsias. Puede producirse también afectación del SNC o de los tejidos profundos.

Diagnóstico de laboratorio

Para el diagnóstico de infección por las amebas de vida libre es necesario tomar muestras de secreciones nasales y LCR y, en caso de infección ocular, raspado corneal. Hay que examinar las muestras en fresco y también preparar extensiones con tinción de yodo. También pueden emplearse las tinciones de Giemsa o Gram o la tinción fluorescente de blanco de calcoflúor. La diferenciación de los géneros *Naegleria* y *Acanthamoeba* suele entrañar dificultades, excepto en manos de un microscopista experimentado. Sin embargo, la observación de una ameba en un tejido estéril en condiciones normales es diagnóstica (v. fig. 73.9). En la infección por *Naegleria* tan solo se encuentran **trofozoítos de ameba** en el interior de los tejidos, mientras que en la infección por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* se pueden detectar tanto trofozoítos como quistes en los tejidos. Las muestras clínicas pueden cultivarse en placas de agar sembradas con bacilos entéricos gramnegativos vivos. Las amebas presentes en las muestras emplean las bacterias como fuente de nutrientes y pueden detectarse en el plazo de 1 o 2 días por la presencia de un rastro en la superficie de agar que representa el movimiento de la ameba. Los miembros del género *Balamuthia* no crecen en las placas de agar utilizadas para *Naegleria* y *Acanthamoeba,* si bien pueden recuperarse a partir de cultivos celulares que utilizan células de mamíferos. La mayoría de los casos de infección por *Balamuthia* son diagnosticados mediante pruebas de anticuerpos inmunofluorescentes.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han desarrollado una prueba de PCR multiplex en tiempo real que identifica simultáneamente *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *N. fowleri* en el LCR y en muestras de biopsia tisular. Esta PCR es un análisis rápido, sensible y consistente que aporta varias ventajas sobre la PCR convencional. La prueba se emplea en los CDC para identificar *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *N. fowleri* en muestras de pacientes con gran éxito. Dada su alta sensibilidad y especificidad, permite identificar específicamente una ameba única en una muestra. Desafortunadamente, estas pruebas de base molecular no están disponibles de forma rutinaria en los laboratorios clínicos por la falta de reactivos comerciales.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las infecciones por amebas de vida libre es generalmente ineficaz. La meningoencefalitis amebiana debida a *Naegleria, Acanthamoeba* o *Balamuthia* no responde al tratamiento con la mayoría de los fármacos antimicrobianos. El tratamiento de elección para las infecciones por *Naegleria* es anfotericina B en combinación con miconazol y rifampicina. Algunos pacientes con infecciones del SNC por *Acanthamoeba* se han curado con una combinación de fármacos entre los que se incluyen la amikacina, el voriconazol, las sulfamidas y la miltefosina, mientras que varios pacientes con infecciones por *Balamuthia* han sobrevivido después de un tratamiento inicial con isetionato de pentamidina y posteriormente con una combinación de sulfadiazina, claritromicina y fluconazol. La capacidad de la miltefosina y del voriconazol para penetrar en el tejido cerebral y en el LCR y su baja toxicidad les convierte en posibilidades atractivas para el tratamiento de la enfermedad del SNC por amebas. Estos dos fármacos, cuando se combinan con otros antimicrobianos, pueden formar la base de una terapia óptima para tratar infecciones por *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Naegleria*. Por ejemplo, la combinación de miltefosina con otros fármacos se ha empleado en el tratamiento satisfactorio de infecciones del SNC causadas por *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *N. fowleri*. La queratitis amebiana y las infecciones cutáneas pueden responder al tratamiento tópico con miconazol, gluconato de clorhexidina o isetionato de propamidina. El tratamiento de la queratitis amebiana puede requerir trasplante corneal en varias ocasiones o, rara vez, enucleación del ojo. La amplia distribución de estos microorganismos en aguas libres y estancadas hace que la prevención y el control de la infección sean difíciles. Se ha sugerido que las fuentes conocidas de infección sean declaradas prohibidas para el baño, el submarinismo y los deportes acuáticos, aunque es generalmente algo de difícil aplicación. Hay que reparar las piscinas con grietas en las paredes que permitan la filtración de tierra para evitar que aparezca una fuente de infección.

Leishmania

Los microorganismos pertenecientes a *Leishmania* son parásitos intracelulares obligados que se transmiten de un animal a una persona o entre las personas por picaduras de flebotomos hembra infectados. Para la *Leishmania* en el Viejo Mundo solamente hay un subgénero, *Leishmania;* sin embargo, en el Nuevo Mundo, el género se ha dividido en subgéneros (*Leishmania* y *Viannia*) según el desarrollo del microorganismo en el aparato digestivo (peripilórico o suprapilórico) del flebotomo. En función del área geográfica, muchas especies distintas pueden infectar al ser humano y producir diversas enfermedades, que van desde la enfermedad cutánea, cutánea difusa y mucocutánea a una afectación visceral (tabla 73.2). Se están detectando nuevas especies de *Leishmania* con frecuencia. Aunque la literatura antigua se centraba en tres especies, *L. donovani* (leishmaniasis visceral), *L. tropica* (leishmaniasis cutánea) y *L. braziliensis* (leishmaniasis cutánea), la taxonomía actual de las leishmaniasis se encuentra en continuo cambio. En lugar de estudiarse la distribución geográfica o la presentación clínica, la diferenciación de las especies se realiza ahora con técnicas moleculares.

Tabla 73.2

Leishmaniasis en los seres humanos

Parásito	Enfermedad	Distribución geográfica
L. donovani (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis visceral Leishmaniasis mucocutánea Leishmaniasis cutánea Leishmanoide dérmico	África, Asia, Sudamérica
L. infantum *L. chagasi* (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis visceral	África, Europa, área mediterránea, Sudeste Asiático, Centroamérica y Sudamérica
L. tropica (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis visceral (rara)	Afganistán, India, Turquía, antigua Unión Soviética, Oriente Medio, África, India
L. major (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis cutánea	Oriente Medio, Afganistán, África, antigua Unión Soviética
L. aethiopica (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis cutánea difusa Leishmaniasis mucocutánea	Etiopía, Kenia, Yemen, antigua Unión Soviética
L. mexicana (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis cutánea difusa Leishmaniasis mucocutánea	Texas, Belice, Guatemala, México
L. braziliensis (subgénero *Viannia*)	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis mucocutánea	Centroamérica y Sudamérica
L. peruviana (subgénero *Viannia*)	Leishmaniasis cutánea	Panamá, Colombia, Costa Rica
L. garnhami (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis cutánea	Venezuela
L. colombiensis	Leishmaniasis cutánea	Colombia, Panamá, Venezuela
L. venezuelensis (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis cutánea	Venezuela
L. lainsoni (subgénero *Viannia*)	Leishmaniasis cutánea	Brasil
L. amazonensis (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis cutánea difusa	Brasil, Venezuela
L. naiffi (subgénero *Viannia*)	Leishmaniasis cutánea	Brasil, islas del Caribe
L. pifanoi (subgénero *Leishmania*)	Leishmaniasis cutánea Leishmaniasis cutánea difusa	Brasil, Venezuela

Datos de Barrat, J.L.N., et al., 2010. Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people. *Clin Microbiol Rev* 23:795-836.

Fisiología y estructura

Los ciclos vitales de las leishmanias difieren en cuanto a epidemiología, tejidos afectados y manifestaciones clínicas (fig. 73.10). La fase de **promastigote** (forma larga y fina con un flagelo libre) se encuentra en la saliva de los flebotomos infectados. La infección del ser humano se inicia tras la picadura del flebotomo, que inyecta los promastigotes en la piel, donde pierden los flagelos, se transforman en la forma de **amastigote** e invaden las células reticuloendoteliales. El cambio de promastigote a amastigote ayuda a evitar la respuesta inmunitaria del huésped. Los cambios en las moléculas de superficie del microorganismo desempeñan un importante papel en la unión de los macrófagos y la evasión de la respuesta inmunitaria, incluida la manipulación de las vías de transmisión de señales de los macrófagos. La reproducción tiene lugar durante la fase de amastigote y provoca la destrucción de tejidos específicos por rotura de sus células (p. ej., tejidos cutáneos y órganos viscerales como el hígado y el bazo). La presencia de amastigotes (fig. 73.11) es diagnóstica de leishmaniasis, al tiempo que constituye la fase infecciosa para los flebotomos. En el interior de los insectos, los amastigotes ingeridos se transforman en promastigotes que se multiplican mediante fisión binaria en el intestino medio. Después de su desarrollo, estas estructuras migran hasta la probóscide del insecto, donde se puede introducir la nueva infección humana durante la ingesta. Los ciclos vitales de las especies de *Leishmania* son similares en las leishmaniasis cutáneas, mucocutáneas y viscerales excepto en que las células reticuloendoteliales infectadas se encuentran por todo el cuerpo en la forma visceral.

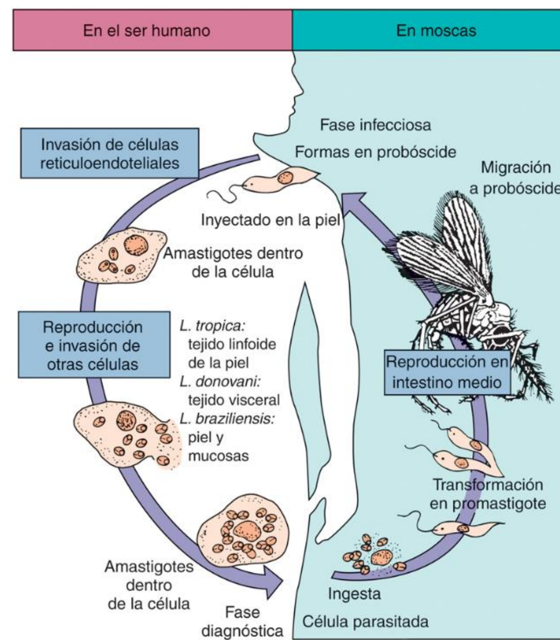


FIG. 73.10 Ciclo vital del género *Leishmania*.

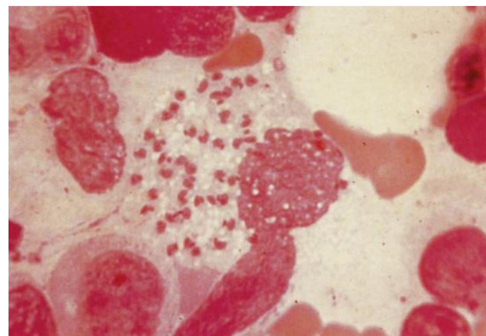


FIG. 73.11 Amastigotes teñidos con Giemsa (cuerpos de Leishman-Donovan) de *Leishmania donovani* presentes en una preparación de impronta del bazo. Se puede observar un cinetoplasto pequeño y con tinción oscura cerca del núcleo esférico de algunos parásitos. (De Connor, D.H., et al., 1997. *Pathology of Infectious Diseases*, vol. 2. Appleton & Lange, Stamford, CT.)

Epidemiología

La leishmaniasis es una zoonosis que se transmite por flebotomos adultos hembra de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Los reservorios naturales son roedores, zarigüeyas, osos hormigueros, osos perezosos, perros y gatos. En las regiones del mundo en las que la leishmaniasis es endémica, la infección se puede transmitir con un ciclo humano-vector-humano. La infección se puede transmitir también por contacto directo con una lesión infectada o de forma mecánica a través de las moscas de los establos o de los perros.

La leishmaniasis mucocutánea se suele encontrar en Bolivia, Brasil y Perú, mientras que las formas cutáneas se producen de forma mucho más diseminada en Oriente Medio (Afganistán, Argelia, Irán, Iraq, Arabia Saudí y Siria) y áreas focales de Sudamérica (Brasil, Perú). Se han diagnosticado casos de leishmaniasis cutánea en personal militar de Estados Unidos desplegado en Afganistán, Iraq y Kuwait.

La **leishmaniasis visceral (kala-azar, fiebre de Dumdum)** muestra una incidencia aproximada de 500.000 casos nuevos al año, de los que el 90% se producen en Bangladés, Brasil, India, Nepal y Sudán. Esta infección puede existir de forma endémica, epidémica y esporádica y se trata de una zoonosis, salvo en India, donde el **kala-azar** («fiebre negra» en hindi) es una antroponosis (humano-vector-humano). Los individuos con una leishmaniasis dérmica post-kala-azar pueden ser reservorios muy importantes para el mantenimiento de la infección en la población dada la elevada concentración de microorganismos en la piel. A diferencia de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea, en la que se han implicado un gran número de especies de *Leishmania*, la forma visceral solo está causada por *L. donovani*, *L. infantum* y *L. chagasi*. *L. infantum* está presente en países de la cuenca mediterránea (Europa, Oriente Próximo y África) y se encuentra en algunas zonas de China, Sudáfrica y la antigua Unión Soviética, mientras que *L. chagasi* está presente en Latinoamérica. *L. donovani* se concentra en África y Asia. Aunque *L. tropica* suele causar leishmaniasis cutánea, se han descrito algunas cepas viscerótropas poco frecuentes en Oriente Medio, África e India.

Síndromes clínicos

En función de la especie de *Leishmania* implicada, la infección puede ocasionar una enfermedad cutánea, cutánea difusa, mucocutánea o visceral. Con la extensión de la pandemia del VIH, cada vez se observa más la leishmaniasis visceral asociada al VIH por *L. donovani* en el Sudeste Asiático y África y por *L. chagasi (L. infantum)* en Sudamérica. En estos pacientes coinfectados, la leishmaniasis se manifiesta como una infección oportunista y se detectan parásitos en sitios atípicos con una elevada mortalidad.

El primer signo de la **leishmaniasis cutánea** es una pápula roja, que aparece en el sitio de la picadura de la mosca entre 2 semanas y 2 meses después de la exposición. Las lesiones se irritan, son intensamente pruriginosas y aumentan de tamaño y se ulceran. La úlcera se va endureciendo y recubriendo de costra de forma gradual y muestra una exudación serosa poco densa. En este estadio, la enfermedad se puede complicar con una infección bacteriana secundaria. La lesión se puede curar sin tratamiento en pocos meses, pero suele dejar una cicatriz deformante. La especie que se suele asociar a la leishmaniasis cutánea, *L. tropica*, también puede existir en una forma viscerótropa. Se han publicado casos de una leishmaniasis cutánea nodular diseminada en Etiopía, posiblemente por una alergia frente a los antígenos de *L. aethiopica*.

La **leishmaniasis mucocutánea** se suele relacionar con el complejo *L. braziliensis*. El período de incubación y el aspecto de las úlceras cutáneas primarias son similares en la enfermedad por *L. braziliensis* y por otras formas de leishmaniasis cutáneas. La diferencia esencial en la enfermedad clínica es la afectación y destrucción de las mucosas y las estructuras tisulares asociadas. Pueden desarrollarse lesiones primarias no tratadas hasta en el 80% de los casos de enfermedad mucocutánea. La extensión a las mucosas nasal y oral puede aparecer de forma simultánea con la lesión primaria o muchos años después de la curación. Las lesiones mucosas no se curan de forma espontánea y son frecuentes las infecciones bacterianas secundarias, que dan lugar a una mutilación facial grave con deformación de la cara y en ocasiones provocan la muerte.

La **forma visceral de la leishmaniasis** puede cursar como una enfermedad fulminante que causa la muerte con rapidez, como un proceso crónico debilitante o como una infección asintomática autolimitada. El período de incubación oscila entre varias semanas y 1 año, y se produce de forma gradual fiebre, diarrea y anemia. Los escalofríos y la sudoración, que recuerdan al paludismo, son frecuentes en las primeras fases de la infección. Conforme los microorganismos proliferan e invaden las células del sistema reticuloendotelial, se produce un marcado aumento del tamaño del hígado y el bazo, con pérdida de peso y emaciación. Pueden aparecer lesiones renales por afectación de las células glomerulares. Cuando persiste la enfermedad se observan áreas de la piel granulomatosas y profundamente pigmentadas; es lo que se conoce como **leishmaniasis dérmica post-kala-azar.** En este cuadro, las lesiones dérmicas maculares o hipopigmentadas se asocian a pocos parásitos, mientras que las lesiones nodulares y eritematosas se asocian a muchos.

Diagnóstico de laboratorio

Aunque en las regiones endémicas el diagnóstico de la leishmaniasis cutánea, mucocutánea o visceral se establece con frecuencia por la clínica, el diagnóstico definitivo se basa en la detección de amastigotes en la muestra clínica o de promastigotes en el cultivo. La demostración de los amastigotes en frotis bien teñidos de las improntas o biopsias de las úlceras y el cultivo del tejido de la úlcera determina el diagnóstico de la leishmaniasis cutánea o mucocutánea. Para diagnosticar la forma visceral se pueden emplear muestras de punción esplénica, punción-aspiración de los ganglios linfáticos, biopsia hepática, aspirado medular del esternón, biopsia de médula ósea de la cresta ilíaca y la capa leucocitaria de la sangre venosa. Estas muestras pueden analizarse al microscopio, cultivarse o realizar con ellas métodos para la detección molecular. Las técnicas moleculares empleadas para detectar ADN o ARN de las leishmanias se han empleado con fines de diagnóstico, pronóstico e identificación de la especie y resultan más sensibles que los estudios microscópicos y los cultivos, sobre todo para la detección de la leishmaniasis mucocutánea. Como las infecciones causadas por *Leishmania* subgénero *Viannia* se consideran más agresivas y con más probabilidades de que fracase el tratamiento, las técnicas moleculares para identificar el microorganismo hasta el nivel de especie y de cepa pueden ser de suma importancia para la terapia. También se dispone de pruebas serológicas; sin embargo, no son especialmente útiles para el diagnóstico de las leishmaniasis mucocutánea o visceral. La detección de antígenos en orina se ha empleado en el diagnóstico de la leishmaniasis visceral.

Tratamiento, prevención y control

En este momento, el fármaco de elección para tratar todas las variantes de leishmaniasis es el antimonial pentavalente estibogluconato de sodio. En estos últimos años, el uso generalizado de este compuesto se ha visto amenazado por la aparición de resistencias. Además, el tratamiento farmacológico se puede complicar por las variaciones en la sensibilidad de las distintas especies de *Leishmania* frente a los fármacos, las variaciones de la farmacocinética y la variación de la interacción entre el fármaco y la respuesta inmunitaria del huésped. La toxicidad de los antimoniales es notable y, en consecuencia, se han desarrollado varias alternativas para el tratamiento de las leishmaniasis.

El tratamiento convencional de la leishmaniasis cutánea consiste en inyecciones de compuestos antimoniales directamente en la lesión o por vía parenteral. Recientemente se ha demostrado la eficacia del fluconazol y de la miltefosina. Otros compuestos son la anfotericina B, la pentamidina y diversos preparados de paromomicina. Otras opciones de tratamiento distintas de la quimioterapia en la leishmaniasis cutánea son la crioterapia, el calor y la resección quirúrgica.

El estibogluconato sigue siendo el fármaco de elección para la leishmaniasis mucocutánea, mientras que la anfotericina B es una alternativa. Es importante que todos los pacientes que se curan clínicamente de una infección por *L. braziliensis*, un microorganismo destacado por su cronicidad, latencia y la aparición de metástasis con afectación de las mucosas, sigan teniendo una PCR positiva para el microorganismo a los 11 años del tratamiento. Es necesario un seguimiento con frotis, cultivos y/o PCR para asegurar la eficacia del tratamiento.

En estos últimos años se ha puesto en duda la utilidad del estibogluconato para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Aunque en la mayoría de las regiones del mundo más del 95% de los pacientes que no han recibido tratamiento previo por una leishmaniasis visceral responden a los antimoniales pentavalentes, se han descrito casos de falta de respuesta generalizada a estos

En estos últimos años se ha puesto en duda la utilidad del estibogluconato para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Aunque en la mayoría de las regiones del mundo más del 95% de los pacientes que no han recibido tratamiento previo por una leishmaniasis visceral responden a los antimoniales pentavalentes, se han descrito casos de falta de respuesta generalizada a estos compuestos en la región norte de Bihar, en India. La incidencia de respuesta primaria ha sido solo del 54%, aunque el 8% de los pacientes que respondieron mostraron recaídas de la enfermedad. Se asocia el mal uso de este fármaco con la resistencia creciente. Afortunadamente, en estos últimos años se han introducido cuatro posibles tratamientos de la leishmaniasis visceral: la anfotericina B en formulación liposomal, la miltefosina oral, una forma pa- renteral de paromomicina y la sitamaquina oral (una 8-aminoquinolona). La miltefosina ha mostrado una notable eficacia (tasa de curaciones >95%) y tolerabilidad. Por desgracia, los datos preliminares de India indican una creciente frecuencia de recaídas (de hasta el 30%) en pacientes tratados con miltefosina, lo que indica que se pueden desarrollar resistencias medicamentosas y que se deben elaborar estrategias para prevenirlas.

La prevención de las distintas formas de leishmaniasis implica un tratamiento rápido de las infecciones humanas y el control de los huéspedes reservorios, junto con el control de los insectos vectores. La protección frente a los flebotomos mediante identificación y uso de repelentes de insectos también es fundamental. La dificultad máxima surge a la hora de proteger a los trabajadores forestales y de la construcción en áreas endémicas; la única posibilidad para controlar la infección de forma eficaz en estas zonas sería la vacunación. Se está trabajando en el desarrollo de una vacuna.

Tripanosomas

Los tripanosomas, otros hemoflagelados, causan dos enfermedades distintas (tabla 73.3). Una infección se denomina **tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño,** y se produce por *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense*. Se transmite por la mosca *tse-tse*. La segunda se conoce como **tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas,** y se debe a *T. cruzi* y es transmitida por chinches verdaderas (redúvidos triatominos, llamadas también chinches besuconas; caso clínico 73.4).

Tabla 73.3

Especies de *Trypanosoma* que causan enfermedad en los seres humanos

Parásito	Vector	Enfermedad
Trypanosoma brucei gambiense y *T. b. rhodesiense*	Mosca *tse-tse*	Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)
T. cruzi	Redúvidos	Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)

Caso clínico 73.4 Tripanosomiasis

Herwaldt y cols. (*J Infect Dis* 181:395-399, 2000) describieron un caso en el que la madre de un niño de 18 meses de edad de Tennessee se encontró una chinche triatomino en la cuna y se la guardó porque le recordó a una que había visto en un programa de televisión sobre insectos que parasitan a los mamíferos. Un entomólogo identificó la chinche como *Triatoma sanguisuga,* que es un vector de la enfermedad de Chagas. Se observó que la chinche estaba llena de sangre e infectada por *Trypanosoma cruzi.* El niño había mostrado fiebre de forma intermitente durante las 2-3 semanas previas, pero estaba sano, salvo por la presencia de edema faríngeo y múltiples picaduras por insectos de tipo desconocido en las piernas. Se obtuvieron muestras de sangre del niño y el estudio de la capa leucocitaria y el cultivo fueron negativos, pero el estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa e hibridación del ADN demostró *T. cruzi,* lo que sugería una parasitemia de baja intensidad. Las muestras obtenidas tras el tratamiento con benznidazol fueron negativas. El niño no desarrolló anticuerpos frente a *T. cruzi;* los estudios de 19 familiares y vecinos también fueron negativos. En dos de tres mapaches atrapados en la vecindad, los hemocultivos fueron positivos para *T. cruzi.* El caso del niño con infección por *T. cruzi,* el quinto caso autóctono publicado en Estados Unidos, no se habría diagnosticado si la madre no hubiera estado atenta y no se hubiera contado con las técnicas moleculares sensibles. Dada la existencia de chinches triatominos infectadas y mamíferos huéspedes en la parte sur de Estados Unidos, no resulta sorprendente que las personas se puedan infectar por *T. cruzi.* Además, dada la naturaleza inespecífica de las manifestaciones clínicas de esta infección, es probable que otros casos hayan pasado desapercibidos.

Trypanosoma brucei gambiense

Fisiología y estructura

El ciclo vital de los agentes implicados en la tripanosomiasis africana se ilustra en la figura 73.12. La fase infecciosa del microorganismo es el **tripomastigote** (fig. 73.13), que está presente en las glándulas salivales de las moscas *tse-tse*. El microorganismo en este estadio posee un **flagelo libre** y una **membrana ondulante** a lo largo del cuerpo. Los tripomastigotes entran en la herida creada por la picadura de la mosca, llegan a la sangre y la linfa y pueden acabar invadiendo el SNC. Los tripomastigotes se reproducen en la sangre, la linfa y el LCR mediante fisión binaria o longitudinal. Los tripomastigotes presentes en la sangre infectan a la mosca *tse-tse* y continúan reproduciéndose en el intestino medio del insecto. Los microorganismos migran después a las glándulas salivales, donde la fase de **epimastigote** (con un flagelo libre, pero una membrana ondulante solo parcial) experimenta una nueva reproducción y se convierte de nuevo en la fase tripomastigote infecciosa. Las moscas *tse-tse* pueden transmitir la infección de 4 a 6 semanas después de alimentarse de un individuo infectado.

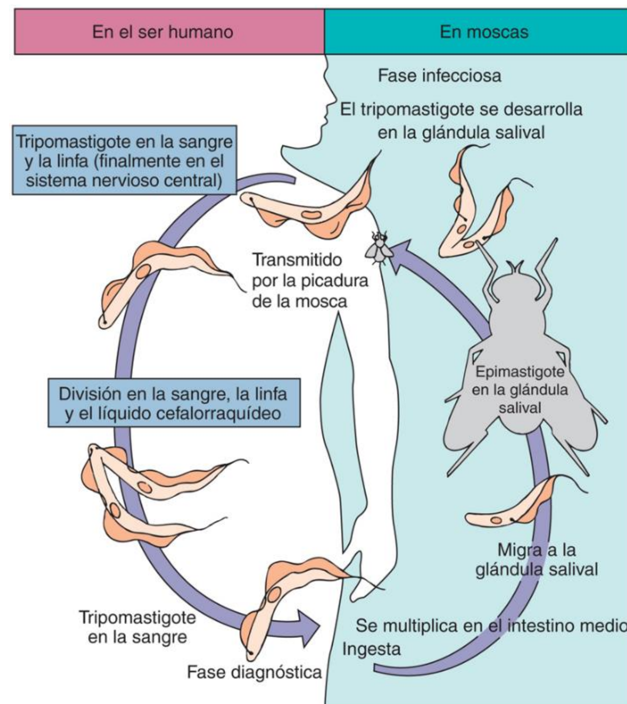


FIG. 73.12 Ciclo vital de *Trypanosoma brucei*.

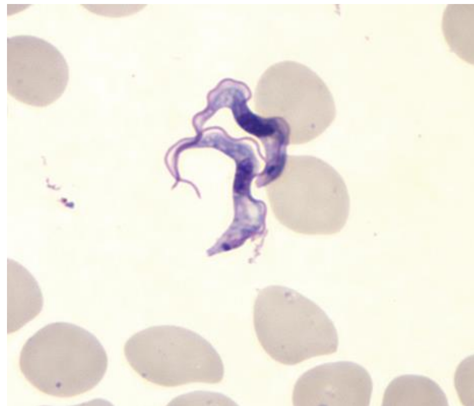


FIG. 73.13 Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei gambiense* en una extensión de sangre. (De CDC Public Health Image Library.)

Epidemiología

T. b. gambiense se limita a África Occidental y Central, de acuerdo con la distribución de la mosca *tse-tse*. Los insectos vectores prefieren para reproducirse las orillas sombreadas de los ríos y la proximidad de las viviendas humanas. Los individuos que trabajan en esas áreas presentan un mayor riesgo de infección. No se ha demostrado la existencia de reservorios animales, aunque experimentalmente se ha conseguido infectar a varias especies.

Síndromes clínicos

El período de incubación de la **enfermedad del sueño gambiense** varía entre algunos días y semanas. *T. b. gambiense* produce una enfermedad crónica, que suele conducir a la muerte, con afectación del SNC tras varios años de evolución. Una **úlcera** en el punto de la picadura de la mosca es uno de los primeros signos de la enfermedad. Conforme el microorganismo sigue reproduciéndose invade los ganglios linfáticos y provoca fiebre, mialgias, artralgia y adenopatías. La tumefacción de los ganglios cervicales posteriores es característica de la enfermedad de Gambia y se conoce como **signo de Winterbottom.** Los pacientes suelen mostrar hiperactividad durante esa fase aguda.

La enfermedad crónica progresa hacia la afectación del SNC, con letargo, temblor, meningoencefalitis, torpor mental y deterioro del estado general. En las fases finales de la enfermedad crónica aparecen convulsiones, hemiplejía e incontinencia, y el paciente apenas despierta o responde a los estímulos y acaba por entrar en estado de coma. La muerte se debe a la lesión del SNC combinada con otros procesos infecciosos como paludismo o neumonía.

Diagnóstico de laboratorio

Los microorganismos se pueden detectar en las extensiones sanguíneas finas y gruesas, en las preparaciones de sangre anticoagulada y concentrada, en los aspirados de ganglios linfáticos y en el LCR concentrado (v. fig. 73.13). Pueden ser útiles los métodos para concentrar los parásitos en la sangre, entre los que se incluyen la centrifugación de muestras heparinizadas y la cromatografía de intercambio iónico. Los valores de parasitemia son muy variables y la visualización de los parásitos puede exigir varios intentos a lo largo de algunos días. Las preparaciones se deben fijar y teñir de forma inmediata con el fin de evitar la desintegración de los tripomastigotes. Las pruebas serológicas también son técnicas diagnósticas útiles. Se han utilizado técnicas de inmunofluorescencia, ELISA, precipitina y aglutinación. La técnica de ELISA se ha usado para detectar antígenos en suero y LCR. La utilización de las pruebas de biomarcadores (detección de antígenos) no está generalizada, dada la limitada sensibilidad de la prueba cuando hay un número limitado de tripomastigotes en la sangre o el LCR. La mayoría de los reactivos necesarios para estas pruebas no se comercializan. Los laboratorios de referencia han empleado la PCR para detectar las infecciones y distinguir especies (*T. b. gambiense* frente a *T. b. rhodesiense*); sin embargo, estos métodos no se suelen emplear de forma habitual sobre el terreno.

Tratamiento, prevención y control

La suramina es el fármaco de elección para el tratamiento de los estadios agudos sanguíneo y linfático de la enfermedad, mientras que la pentamidina es una alternativa. La suramina y la pentamidina no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que el fármaco de elección ante la sospecha de afectación del SNC es el melarsoprol. La difluorometilornitina (DFMO) es un fármaco citostático activo frente a los estadios agudo y tardío (SNC) de la enfermedad. Las medidas de control más eficaces incluyen un abordaje integrado para reducir los reservorios humanos de la infección y el uso de sistemas atrapamoscas e insecticidas; sin embargo, los recursos económicos son limitados y resulta difícil mantener programas eficaces.

Trypanosoma brucei rhodesiense

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *T. b. rhodesiense* es similar al de *T. b. gambiense* (v. fig. 73.12), con fases de tripomastigote y epimastigote y transmisión mediante moscas *tse-tse*.

Epidemiología

El microorganismo se encuentra sobre todo en África Oriental, especialmente en los países con producción ganadera, donde las moscas *tse-tse* crían en los arbustos en lugar de en las orillas de los ríos. *T. b. rhodesiense* se diferencia también de *T. b. gambiense* por usar como reservorios a animales domésticos (vacas y ovejas) y salvajes. Esta transmisión y el ciclo del vector condicionan que el control del microorganismo sea mucho más difícil que el de *T. b. gambiense*.

Síndromes clínicos

El período de incubación de *T. b. rhodesiense* es más corto que el de *T. b. gambiense*. La enfermedad aguda (fiebre, escalofríos y mialgias) aparece en un plazo inferior y progresa hacia un cuadro fulminante que conduce con rapidez a la muerte. En ausencia de tratamiento, los individuos infectados suelen morir antes de 9-12 meses.

Este microorganismo es más virulento y alcanza también una concentración mayor en la sangre, sin producir adenopatías, y la invasión del SNC tiene lugar en fases precoces de la infección y provoca letargo, anorexia y alteraciones mentales. No son frecuentes las fases crónicas descritas para *T. b. gambiense*, ya que, además de la afectación rápida del SNC, el microorganismo provoca lesiones renales y miocarditis que contribuyen a la muerte.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de la sangre y el LCR es similar al descrito para *T. b. gambiense*. Se dispone de pruebas serológicas, aunque la notable variabilidad de los antígenos superficiales de los tripanosomas limita su utilidad diagnóstica.

Tratamiento, prevención y control

Se aplica el mismo protocolo terapéutico que en el caso de *T. b. gambiense*, con tratamiento precoz de las manifestaciones neurológicas más rápidas. Al contrario que en *T. b. gambiense*, la DFMO no es eficaz frente a la etapa tardía de las infecciones por *T. b. rhodesiense*. Son necesarias medidas de prevención y control similares, como el control de las moscas *tse-tse* y el uso de prendas protectoras, mosquiteros y repelentes de los insectos. Además, para controlar la transmisión resulta esencial detectar y tratar la infección en los animales domésticos. Es difícil controlar la infección en los animales de caza, pero se puede reducir mediante el control de las moscas *tse-tse*, en especial con la erradicación de las zonas de cría en arbustos y pastizales.

Trypanosoma cruzi

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *T. cruzi* (fig. 73.14) difiere del de *T. brucei* por la participación de una forma adicional llamada **amastigote** (fig. 73.15). El amastigote es un microorganismo intracelular carente de flagelo y de membrana ondulante. Es menor que el tripomastigote, tiene forma ovalada y se encuentra en los tejidos. El tripomastigote infeccioso, presente en las heces de la **chinche redúvida («chinche besucona»),** entra en la herida creada por la picadura. El término **«chinche besucona»** se debe a que las picaduras suelen localizarse alrededor de la boca o en otras zonas de la cara. Estos artrópodos se caracterizan por picar, alimentarse de sangre y líquidos tisulares y después defecar en la herida. Los microorganismos presentes en las heces de la chinche penetran en el huésped humano a través de la herida; este proceso suele facilitarse cuando el paciente se rasca o se frota la zona irritada. Aparte de contraer infecciones de *T. cruzi* a través de la herida de la picadura del insecto o de las mucosas expuestas, una persona puede infectarse por transfusión sanguínea, transferencia placentaria, trasplante de órganos e ingesta accidental de redúvidos parasitados o de sus deposiciones en alimentos o bebidas.

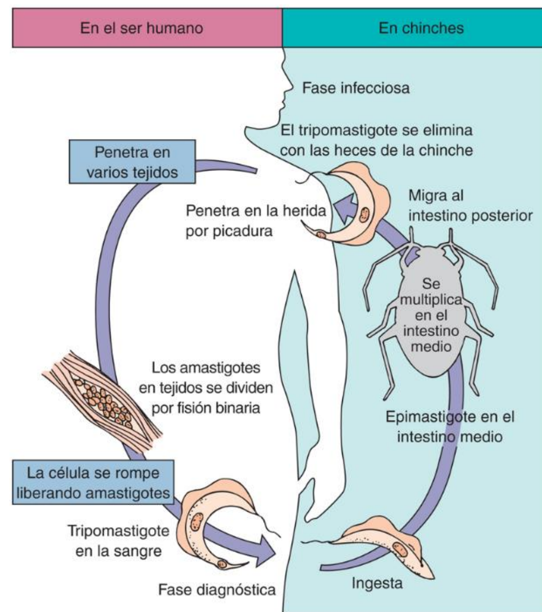


FIG. 73.14 Ciclo vital de *Trypanosoma cruzi*.

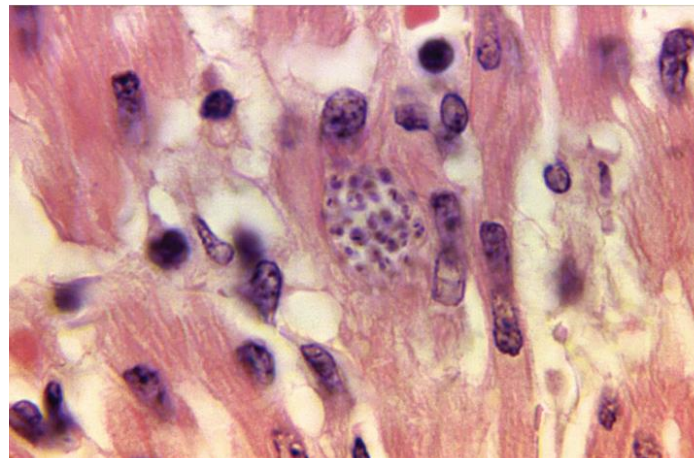


FIG. 73.15 Amastigotes de *Trypanosoma cruzi* en el músculo cardíaco. (De CDC Public Health Image Library.)

Los tripomastigotes migran después a otros tejidos (p. ej., músculo cardíaco, hígado, cerebro), pierden el flagelo y la membrana ondulante, y se convierten en amastigotes, más pequeños, ovalados e intracelulares. Los amastigotes se multiplican mediante fisión binaria y acaban por destruir las células huésped. Tras la liberación al medio extracelular, pueden pasar a un nuevo tejido como amastigotes intracelulares o bien convertirse en tripomastigotes infecciosos para los redúvidos. Los tripomastigotes ingeridos por el insecto al alimentarse en el huésped humano se convierten en epimastigotes en el intestino medio por fisión binaria longitudinal. Los microorganismos migran hacia el intestino posterior, se transforman en tripomastigotes metacíclicos y después salen del redúvido con las heces para iniciar una nueva infección en otra persona.

Epidemiología

T. cruzi existe de forma generalizada en las chinches redúvidas y en un amplio espectro de animales reservorio de Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica. La enfermedad humana se encuentra con más frecuencia en niños de Sudamérica y Centroamérica, donde 16-18 millones de personas están infectadas. Existe una correlación directa entre animales salvajes que funcionan como reservorio y la presencia de chinches infectadas que subsisten en las viviendas del ser humano. Los casos de enfermedad de Chagas adquiridos de modo natural son infrecuentes en Estados Unidos, puesto que las chinches prefieren anidar en madrigueras de animales y las casas están mejor protegidas frente a parásitos que en Centroamérica o Sudamérica. La enfermedad de Chagas se consideraba una enfermedad de áreas rurales; sin embargo, actualmente es ubicua debido a los cambios en el patrón social de la migración rural hacia las urbes y a la migración de personas infectadas a regiones en las que nunca se hubiera sospechado la enfermedad de Chagas. Parece que la transmisión se lleva a cabo fundamentalmente por las picaduras del vector; no obstante, la contaminación fecal de alimentos por el vector también es una fuente significativa de infección. La transmisión oral de la enfermedad de Chagas aguda causada por zumos de frutas contaminados con el vector redúvido o con deposiciones que albergan tripomastigotes metacíclicos infecciosos se ha documentado en Sudamérica y puede ser más prevalente de lo que se pensaba. Por ejemplo, en Brasil, la infección oral constituye actualmente el mecanismo más sobresaliente de transmisión del *T. cruzi*. Un problema muy serio es la adquisición de la enfermedad a través de transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos. Los pacientes infectados con serología positiva pueden permanecer asintomáticos, pero transmitir la infección. En Estados Unidos se ha implementado el cribado de los donantes de sangre mediante un enzimoinmunoanálisis (EIA) recomendado.

Síndromes clínicos

La enfermedad de Chagas puede cursar sin síntomas o bien producir un cuadro agudo o crónico (v. caso clínico 73.4). Uno de los primeros síntomas es el desarrollo de un área eritematosa e indurada en el sitio de la picadura por la chinche llamada **chagoma.** Muchas veces aparece después edema y exantema alrededor de los ojos y en el resto de la cara **(signo de Romaña).** La enfermedad es más grave en los niños menores de 5 años, en los que se presenta con frecuencia como un proceso agudo que afecta al SNC. La infección aguda se caracteriza también por fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias y astenia. Pueden existir parásitos en la sangre durante la fase aguda; sin embargo, son escasos en los pacientes mayores de 1 año. Es posible la muerte pocas semanas después de la aparición de los síntomas agudos, aunque el paciente también se puede recuperar o pasar la fase crónica si los microorganismos proliferan e invaden el corazón, el hígado, el bazo, el cerebro y los ganglios linfáticos.

La enfermedad de Chagas crónica se caracteriza por hepatoesplenomegalia, miocarditis e hipertrofia del esófago y el colon, como consecuencia de la destrucción de las células nerviosas (p. ej., plexo de Auerbach) y otros tejidos encargados de controlar el tamaño de estos órganos.

La cardiomegalia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes en los pacientes con enfermedad crónica. La afectación del SNC puede producir granulomas en el cerebro con formación de quistes y meningoencefalitis. En la enfermedad de Chagas crónica, la muerte se debe a destrucción tisular de las muchas áreas invadidas por los microorganismos, y se producen casos de muerte súbita por bloqueo cardíaco completo y lesión cerebral.

Diagnóstico de laboratorio

T. cruzi puede detectarse en las extensiones sanguíneas finas y gruesas, o en la sangre anticoagulada y concentrada a comienzos de la fase aguda. Conforme progresa la infección, los microorganismos dejan el torrente sanguíneo y es más difícil hallarlos. Las biopsias de ganglios linfáticos, hígado, bazo o médula ósea pueden mostrar la fase amastigote. Quizá resulten útiles el hemocultivo o la inoculación en animales de laboratorio cuando la parasitemia es baja. Se dispone de pruebas serológicas. El xenodiagnóstico se emplea mucho en las áreas endémicas. También existen pruebas serológicas. La FDA ha aprobado varios EIA y métodos inmunocromatográficos diagnósticos usando lisado del parásito y antígenos recombinantes para cribar a los donantes de sangre y a los pacientes. La FDA y la American Association of Blood Banks exigen que la sangre donada se someta a un cribado de anticuerpos de Chagas y se recomienda que el United Network for Organ Sharing compruebe la presencia de anticuerpos de la enfermedad de Chagas en donantes de tejidos. Las técnicas de amplificación genética, como la PCR, se han empleado para detectar el microorganismo en la sangre; sin embargo, no se dispone ampliamente de estas técnicas y no se han adaptado para su uso en zonas endémicas.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la enfermedad de Chagas está limitado por la falta de fármacos seguros. Los fármacos de elección son el benznidazol y el nifurtimox. Aunque ambos fármacos tienen cierta actividad en la fase aguda de la enfermedad, resultan menos efectivos en la enfermedad de Chagas crónica y presentan efectos secundarios graves. Entre los fármacos alternativos se incluye el alopurinol. La formación de la población sobre la enfermedad, su transmisión a través de insectos y la función de reservorio de los animales salvajes reviste una gran importancia. También son esenciales el control de las chinches, la erradicación de sus nidos y la construcción de viviendas que impidan su entrada. La aplicación de diclorodifeniltricloroetano en los hogares infectados ha disminuido la transmisión tanto de la enfermedad de Chagas como del paludismo. Las pruebas serológicas en la sangre usada para transfusiones o prescindir de los donantes procedentes de áreas endémicas evitan los casos de infección debidos a transfusiones.

Es posible el desarrollo de una vacuna, puesto que *T. cruzi* no muestra la amplia variación antigénica característica de los tripanosomas africanos.

Bibliografía

Barratt JLN, et al. Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:795–836.

Bruckner DA, Labarca JA. Leishmania and Trypanosoma. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology.* Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Cox-Singh J, Culleton R. *Plasmodium knowlesi*: from severe zoonosis to animal model. *Trends Parasitol.* 2015;31:232–238.

Leiby DA. Transfusion-transmitted *Babesia* spp.: bulls-eye on Babesia microti. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24.(14-28).

Lin JT, et al. Drug-resistant malaria: the era of ACT. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:165–173.

Matheson BA, Pritt BS. Update on malaria diagnostics and test utilization. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2009–2017.

Prestel C, et al. Malaria diagnostic practices in U.S. laboratories in 2017. *J Clin Microbiol.* 2018;56:e00461–e518.

Price RN, et al. Vivax malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(Suppl. 6):79–87.

Pritt BS. Plasmodium and Babesia. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology.* Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Visvesvara GS. Pathogenic and opportunistic free-living amebae. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology.* Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Wassmer SC, et al. Investigating the pathogenesis of severe malaria: a multidisciplinary and cross-geographical approach. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(Suppl. 3):42–56.

Yerlikaya S, et al. A systematic review: performance of rapid diagnostic tests for the detection of *Plasmodium knowlesi, Plasmodium malariae,* and *Plasmodium ovale* monoinfections in human blood. *J Infect Dis.* 2018;218:265–276.

Yoshida N, et al. Invasion mechanisms among emerging food-borne protozoan parasites. *Trends Parasitol.* 2011;27:459–466.

Estudio de un caso y preguntas

Un turista volvió de un viaje de 4 semanas a la península de Malasia, donde visitó un área de jungla durante 5 días. No tomó ninguna profilaxis antipalúdica y acudió al servicio de urgencias con fiebre, escalofríos, taquipnea y taquicardia. Presentaba trombocitopenia y alteraciones leves en las pruebas de función hepática. En la exploración de los frotis sanguíneos teñidos con Giemsa se observó hiperparasitemia de aproximadamente el 10% con formas en anillo y trofozoítos maduros.

1. ¿Cuál es la etiología más probable de esta infección?

a. *Plasmodium falciparum.*
b. *Plasmodium knowlesi.*
c. *Plasmodium malariae.*
d. *Plasmodium vivax.*

2. ¿Por qué se asocia esta especie de *Plasmodium* con niveles de parasitemia tan elevados?
3. ¿Cómo trataría a este paciente?

74: Nematodos

Un niño de 10 años acude a consulta con su padre por cólicos abdominales, náuseas y diarrea leve de aproximadamente 2 semanas de evolución. El día anterior a la exploración el niño comentó a sus padres que había visto un gusano muy grande en la deposición. Vació la cisterna antes de que los padres pudieran ver el parásito. La exploración física no mostró hallazgos significativos. El niño no presentaba fiebre, tos ni exantema y tampoco refería prurito anal. Además, carecía de antecedentes de viajes relevantes desde el punto de vista epidemiológico. El examen de una muestra de las heces permitió llevar a cabo el diagnóstico.

1. ¿Qué parásitos del intestino humano son nematodos?
2. ¿Qué nematodo es probable que esté implicado en este caso? ¿Qué microorganismos se pueden encontrar en las heces?
3. ¿Cuál es el mecanismo de adquisición más frecuente de este parásito?
4. ¿Experimenta este paciente riesgo de autoinfección?
5. Describa el ciclo vital del parásito.
6. ¿Puede causar este parásito síntomas extraintestinales? ¿Qué otros órganos podría invadir y qué factores podrían estimular la invasión extraintestinal?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente relevantes

Ascaris lumbricoides

Palabras clave

Ascaris, oxiuro, obstrucción intestinal, eosinofilia pulmonar, decorticado, nematodo.

Biología, virulencia y enfermedad

- Nematodos: helmintos detectados con más frecuencia en Estados Unidos; también llamados oxiuros.
- Helmintos grandes (de 20 a 35 cm de longitud) de color rosa con un ciclo vital moderadamente complejo, pero por lo demás típico del oxiuro intestinal (nematodo).
- Las infecciones causadas por la ingestión de un número bajo de huevos no producen síntomas.
- Incluso un único helminto *Ascaris* adulto puede ser peligroso; migra hacia el hígado, penetra en el intestino y puede provocar daño tisular mecánico.
- La migración de un gran número de larvas de helminto hacia el pulmón puede causar neumonitis.
- Una maraña de gusanos en el intestino puede producir obstrucción y perforación.
- Una gran cantidad de gusanos puede provocar dolor abdominal a la palpación, fiebre, distensión y náuseas.

pidemiología

- *A. lumbricoides* es prevalente en áreas con condiciones sanitarias inadecuadas y en las que se utilizan heces humanas (abono humano) como fertilizante.
- Aproximadamente, hay 1.000 millones de personas infectadas en todo el mundo.
- No se conoce reservorio animal.
- Los huevos de *Ascaris* son muy resistentes; pueden sobrevivir a temperaturas extremas y persistir durante meses en heces y aguas residuales.

iagnóstico

- Estudio microscópico del sedimento de heces concentradas.
- Se pueden ver los gusanos adultos en radiografías de abdomen; el colangiograma puede mostrar gusanos en las vías biliares.
- La fase pulmonar de la enfermedad se puede diagnosticar por la detección de larvas y eosinófilos en el esputo.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento de la infección sintomática es muy eficaz.
- Fármacos de elección: albendazol o mebendazol.
- Los pacientes con infecciones mixtas (*Ascaris* más otros helmintos, *Giardia* o *Entamoeba histolytica*) deben ser tratados primero de la ascariasis para no provocar la migración de los gusanos.
- Prevención: educación, mejores condiciones sanitarias, no usar las heces humanas como abono.

Onchocerca volvulus

Palabras clave

Microfilaria, macrofilaria, nódulos, ingle colgante, mosca negra, África, endosimbionte *Wolbachia,* afeitado de la capa epidérmica, ceguera del río.

Biología, virulencia y enfermedad

- Filarias: nematodos finos y largos; parásitos de la sangre, la linfa y los tejidos subcutáneos y conjuntivos; se transmiten por mosquitos o moscas picadoras.
- *O. volvulus:* nematodo filariásico transmitido por la mosca negra *(Simulium damnosum)*.
- La oncocercosis afecta a más de 18 millones de personas en todo el mundo; produce ceguera en aproximadamente el 5% de las personas infectadas.
- Cada uno de los gusanos y todas las fases del ciclo vital de *O. volvulus* contienen el endosimbionte bacteriano *Wolbachia*.
- La oncocercosis clínica se caracteriza por infección de la piel, el tejido subcutáneo, los ganglios linfáticos y los ojos.
- Síntomas/signos: fiebre, eosinofilia, urticaria; la migración de las microfilarias a los ojos produce daño tisular grave y ceguera.

Epidemiología

- *O. volvulus* es endémico en muchas partes de África, especialmente las cuencas de los ríos Congo y Volta; el término común es «ceguera del río».
- Prevalencia: hombres > mujeres; el 50% de los hombres en áreas endémicas están ciegos antes de los 50 años.

Diagnóstico

- El diagnóstico se realiza detectando microfilarias en preparaciones de piel obtenida con afeitado de la capa epidérmica de las regiones infraescapular o glútea.
- En pacientes con enfermedad ocular se puede ver el microorganismo en la cámara anterior con lámpara de hendidura.

Tratamiento, prevención y control

- A menudo se extirpan quirúrgicamente los nódulos para eliminar los gusanos adultos y detener la producción de microfilarias.
- Ivermectina: una dosis única reduce el número de microfilarias en los ojos y la piel.
- Protección de las picaduras de mosca negra, diagnóstico y tratamiento rápido de las infecciones para prevenir la transmisión.

Los helmintos más comunes en Estados Unidos son los nematodos intestinales, aunque en otros países las infecciones de la sangre y de los tejidos por nematodos pueden causar enfermedades devastadoras. Los nematodos son los parásitos intestinales más fáciles de reconocer por su gran tamaño y su cuerpo cilíndrico no segmentado (fig. 74.1). Estos parásitos viven sobre todo como adultos en el tubo digestivo y las infecciones se suelen confirmar mediante detección de los huevos característicos en las heces. Para la identificación de los huevos se debe emplear una metodología sistemática, teniendo en cuenta el tamaño y la forma, el grosor de la cáscara y la presencia o ausencia de estructuras especializadas, como tapones polares, protuberancias, espinas y opérculos. También son datos útiles la presencia de larvas en el interior de los huevos y sus características. La tabla 74.1 enumera los nematodos más comunes con importancia médica.

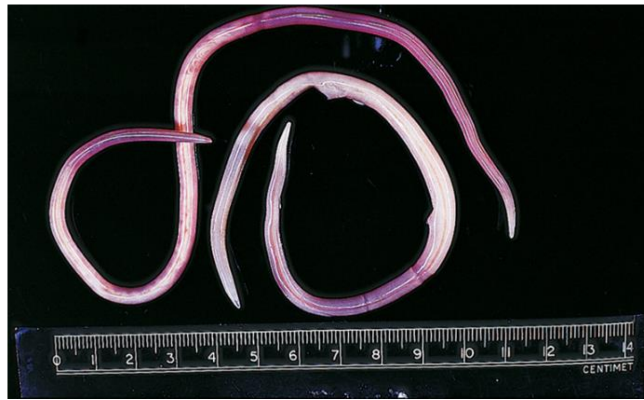


FIG. 74.1 *Ascaris lumbricoides* adulto. (De Peters, W., Pasvol, G. 2007. *Atlas of Tropical Medicine and Parasitology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Tabla 74.1

Nematodos con importancia médica

Parásito	Nombre común	Enfermedad
Enterobius vermicularis	Oxiuro	Enterobiasis
Ascaris lumbricoides	Áscaris	Ascariasis
Toxocara canis	Áscaris del perro	Larva migratoria visceral
T. cati	Áscaris del gato	Larva migratoria visceral
Baylisascaris procyonis	Áscaris del mapache	Larva migratoria neurológica
Trichuris trichiura	Tricocéfalo	Tricuriasis
Ancylostoma duodenale	Anquilostoma del Viejo Mundo	Infección por anquilostoma
Necator americanus	Anquilostoma del Nuevo Mundo	Infección por anquilostoma
A. braziliense	Anquilostoma del perro o del gato	Larva migratoria cutánea
Strongyloides stercoralis	Triquina	Estrongiloidiasis
Trichinella spiralis	Gusano del cerdo	Triquinosis
Wuchereria bancrofti	Filaria de Bancroft	Filariasis
Brugia malayi	Filaria malaya	Filariasis
Loa loa	Gusano africano del ojo	Loiasis
Género *Mansonella*	—	Filariasis
Onchocerca volvulus	—	Oncocercosis, ceguera de los ríos
Dirofilaria immitis	Gusano del corazón del perro	Dirofilariasis
Dracunculus medinensis	Gusano de Guinea	Dracunculiasis

Las **filarias** son nematodos finos y largos que son parásitos de la sangre, la linfa y los tejidos subcutáneos y conjuntivos. Todos esos helmintos se transmiten a través de mosquitos o moscas picadoras. La mayoría dan lugar a larvas llamadas **microfilarias** que se encuentran en la sangre, el tejido subcutáneo o las biopsias cutáneas.

Enterobius vermicularis

Fisiología y estructura

E. vermicularis, conocido también como **oxiuro,** es un gusano pequeño blanco con el que están familiarizados los padres que lo encuentran en los pliegues perianales o la vagina de sus hijos infectados. La infección se inicia con la ingesta de los huevos embrionados (fig. 74.2). Las larvas salen de ellos en el intestino delgado, donde maduran hasta transformarse en adultos al cabo de 2-6 semanas. Después de la fecundación por el macho, el gusano hembra produce los característicos huevos asimétricos. Los huevos son depositados en los pliegues perianales por las hembras migratorias. Se pueden depositar en la piel perianal hasta 20.000 huevos, que maduran rápidamente y adquieren la capacidad infecciosa en cuestión de horas.

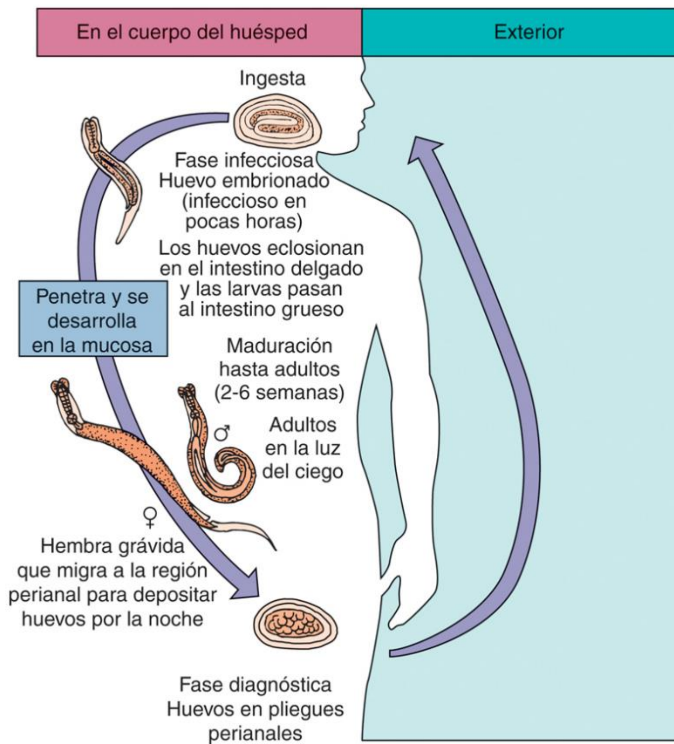


FIG. 74.2 Ciclo vital de *Enterobius vermicularis*.

Epidemiología

E. vermicularis se distribuye por todo el mundo, aunque es más común en las regiones templadas; la diseminación de una persona a otra se facilita en condiciones de hacinamiento, como en los centros de día, los colegios y las instituciones para enfermos mentales. En todo el mundo se declaran alrededor de 500 millones de casos de infección por oxiuros; es la infección por helmintos más frecuente en Norteamérica.

La infección se contrae como consecuencia de la ingesta de huevos y las larvas se desarrollan en la mucosa intestinal. Los huevos pueden transmitirse por vía mano-boca cuando el niño se rasca los pliegues perianales como respuesta a la irritación causada por las hembras migratorias o a través de prendas de vestir y juguetes en las guarderías. También pueden sobrevivir durante períodos prolongados en el polvo acumulado en las puertas, las cortinas y bajo las camas de las habitaciones de personas infectadas. El polvo con huevos puede ser inhalado o deglutido y producir la infección. También es posible la **autoinfección («retroinfección»):** los huevos eclosionan en los pliegues perianales y las larvas migran hacia el recto y el intestino grueso. Los individuos infectados que manipulan alimentos pueden actuar como fuentes de infección. No se conocen reservorios animales de *Enterobius*. El médico debe saber que la epidemiología de la infección por *Dientamoeba fragilis* guarda relación con la producida por *E. vermicularis,* puesto que se piensa que *D. fragilis* es transportado en la cáscara de los huevos de oxiuros.

Síndromes clínicos

Muchos niños y adultos infectados no presentan síntomas y actúan como portadores. Los pacientes alérgicos a las secreciones de los gusanos migratorios experimentan prurito intenso, insomnio y cansancio. El prurito puede provocar un rascado repetido de la zona irritada con riesgo de infección bacteriana secundaria. Los gusanos que migran hacia la vagina pueden producir trastornos genitourinarios y granulomas.

Los gusanos adheridos a la pared intestinal pueden causar inflamación y granulomas alrededor de los huevos. Aunque los parásitos adultos a veces invaden el apéndice, no se ha demostrado la existencia de ninguna relación entre la invasión por oxiuros y la apendicitis. Rara vez se ha descrito la penetración a través de la pared intestinal hacia la cavidad peritoneal, el hígado y los pulmones.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de sospecha de **enterobiasis** está determinado por las manifestaciones clínicas y se confirma al detectar los huevos característicos en la mucosa anal. A veces el personal de laboratorio observa los gusanos adultos en las muestras de heces, pero el método de elección para el diagnóstico exige el uso de una torunda anal con superficie adhesiva a la que se peguen los huevos (fig. 74.3) para así examinarlos al microscopio. Las muestras se pueden obtener con una cinta adhesiva o con las torundas comercializadas. Se deben recoger cuando el niño se despierta y antes del baño o de la defecación con el propósito de recuperar los huevos depositados por las hembras migratorias durante la noche. Los padres pueden recoger la muestra y entregarla al médico para su examen microscópico inmediato. Quizá sea necesario tomar tres muestras con torundas, una al día durante 3 días consecutivos, para encontrar huevos y establecer el diagnóstico. Es raro encontrar huevos en las heces. Los signos sistémicos de infección, como, por ejemplo, eosinofilia, son poco frecuentes.



FIG. 74.3 Huevo de *Enterobius vermicularis*. Los huevos de paredes finas miden 50-60 × 20-30 μm, tienen forma oval y están aplanados en un lado (no porque el niño se siente sobre ellos, aunque eso sea una forma fácil de correlacionar la morfología del huevo con la epidemiología de la enfermedad).

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el albendazol o el mebendazol. El pamoato de pirantel y la piperazina son eficaces, pero es frecuente la reinfección. Para evitar la reintroducción del microorganismo y la reinfección del entorno familiar se suele tratar simultáneamente a todos los miembros de la familia. Aunque las tasas de curación son altas, resulta frecuente la reinfección. La repetición del tratamiento a las 2 semanas puede tener utilidad para prevenir la reinfección.

La higiene personal adecuada, el cuidado de las uñas, el lavado cuidadoso de la ropa de cama y el tratamiento inmediato de los individuos infectados son medidas que contribuyen al control. Al limpiar el hogar de una familia infectada se debe eliminar el polvo de debajo de las camas, de las cortinas y de la parte superior de las puertas con un paño húmedo a fin de evitar la inhalación de los huevos infecciosos.

Ascaris lumbricoides

Fisiología y estructura

A. lumbricoides son gusanos grandes (20-35 cm de longitud) y de color rosa (v. fig. 74.1) que tienen un ciclo vital más complejo que el de *E. vermicularis,* pero por lo demás son típicos nematodos intestinales (fig. 74.4).

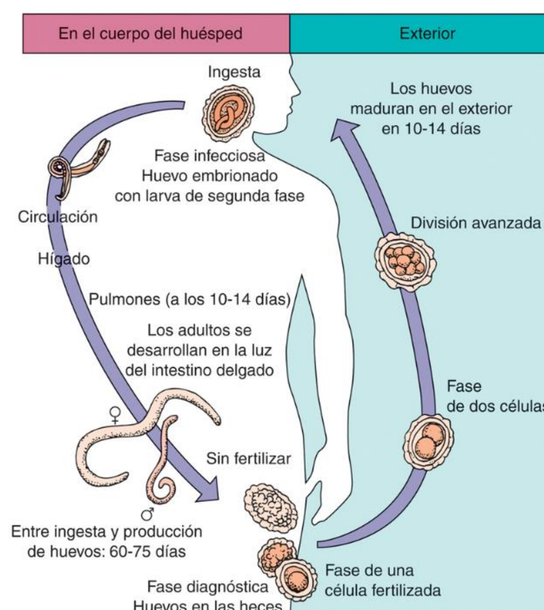


FIG. 74.4 Ciclo vital de *Ascaris lumbricoides*.

El huevo infeccioso ingerido libera una larva que atraviesa la pared duodenal, entra en el torrente sanguíneo, es transportada hasta el hígado y el corazón y después pasa a la circulación pulmonar. Las larvas quedan libres en los alvéolos pulmonares, en los que crecen y experimentan mudas. Al cabo de unas 3 semanas son expulsadas del sistema respiratorio con la tos y deglutidas para regresar de nuevo al intestino delgado.

Cuando los gusanos macho y hembra maduran en el intestino delgado (sobre todo en el yeyuno), la fecundación de las hembras por los machos llega a producir hasta 200.000 huevos diarios durante 1 año. En ausencia de machos, las hembras pueden producir también huevos no fecundados. Los huevos empiezan a encontrarse en las heces 60-75 días después de la infección inicial. Los huevos fecundados adquieren capacidad infecciosa tras permanecer aproximadamente 2 semanas en el suelo.

Epidemiología

A. lumbricoides es prevalente en áreas con condiciones sanitarias deficientes y cuando se emplean las heces humanas como fertilizantes. Puesto que tanto los alimentos como el agua se contaminan con los huevos, este parásito afecta más que cualquier otro a la población mundial. No se conocen reservorios animales de *A. lumbricoides,* pero una especie casi idéntica de los cerdos, *A. suum,* puede infectar al ser humano. Esta especie se encuentra en criadores de cerdos y la infección puede deberse al uso de excrementos de cerdo como abono de jardinería. Los huevos de *Ascaris* son muy resistentes y pueden soportar temperaturas extremas y sobrevivir durante meses en las heces y las aguas residuales. La ascariasis es la infección por helmintos más común en el mundo y se estima que existen 1.000 millones de personas infectadas.

Síndromes clínicos

Las infecciones causadas por la ingesta de un pequeño número de huevos pueden no producir síntomas; sin embargo, incluso un solo gusano adulto resulta peligroso, dada su capacidad para migrar hasta el conducto biliar y al hígado y provocar daño tisular (caso clínico 74.1). Además, puesto que el parásito tiene un cuerpo fuerte y flexible, en ocasiones perfora el intestino y origina peritonitis con infección bacteriana secundaria. Los gusanos adultos no se adhieren a la mucosa intestinal, sino que dependen del movimiento constante para mantener su posición en el interior de la luz intestinal.

Caso clínico 74.1 Ascariasis hepática

Hurtado y cols. (*N Engl J Med* 354:1295-1303, 2006) describieron el caso de una paciente de 36 años que consultó por dolor abdominal de repetición en el CSD. Un año antes había presentado dolor en el CSD, alteraciones de las pruebas de función hepática y serología positiva para la hepatitis C. La ecografía abdominal mostró dilatación biliar y la CPRE permitió observar múltiples cálculos en el colédoco, el conducto hepático izquierdo y el conducto intrahepático izquierdo. Se consiguió extraer la mayoría de estos cálculos. El estudio de las muestras de aspiración del conducto biliar fue negativo para huevos y parásitos. Un mes antes del ingreso, la paciente sufrió dolor de repetición en el CSD con ictericia. La nueva CPRE realizada mostró múltiples cálculos en los conductos colédoco y hepático izquierdo, que se extrajeron de forma parcial.

Un mes más tarde la paciente fue ingresada con dolor epigástrico intenso y fiebre. La paciente era natural de Vietnam y había emigrado a Estados Unidos a principios de la tercera década de su vida. No refería viajes recientes. La tomografía computarizada abdominal con contraste mostró alteraciones de la perfusión en el lóbulo hepático izquierdo con dilatación de las radiculares biliares izquierdas en las que existían múltiples defectos de repleción. La CPRE mostró una obstrucción parcial del conducto hepático principal izquierdo, con algunos cálculos pequeños y bilis purulenta. La resonancia magnética mostró un aumento difuso de la captación en el lóbulo izquierdo y la vena porta izquierda, sugestivo de inflamación. En los hemocultivos se identificó *Klebsiella pneumoniae* y el estudio de una muestra de heces identificó algunas larvas rabditiformes de *Strongyloides stercoralis*. Se colocaron endoprótesis biliares y la paciente recibió levofloxacino. A las 2 semanas fue ingresada en el hospital para someterse a una hepatectomía parcial para tratar una colangitis piógena de repetición. El estudio macroscópico del lóbulo hepático izquierdo mostró conductos biliares ectásicos que contenían cálculos teñidos de bilis. El estudio microscópico de los cálculos mostró colecciones de huevos de parásitos y un nematodo degenerado y fragmentado. En el laboratorio de microbiología se identificaron especies de *Klebsiella* en el cultivo. Estos hallazgos eran compatibles con una colangiohepatitis piógena de repetición por una infección por *Ascaris lumbricoides* y especies de *Klebsiella.* Además de los antibióticos para la infección bacteriana, la paciente recibió ivermectina para la infección por *Strongyloides* y albendazol para *Ascaris*.

La migración aberrante de *A. lumbricoides* hacia el árbol pancreatobiliar, con la consiguiente puesta de huevos, seguida de la muerte y degeneración tanto del parásito como de los huevos, generó un nido para la formación de cálculos y la sobreinfección bacteriana secundaria. Aunque es poco frecuente en Estados Unidos, la ascariasis hepática es responsable de más del 35% de los casos de enfermedades biliares y pancreáticas en el subcontinente indio y en regiones del Sudeste Asiático.

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; *CSD,* cuadrante superior derecho.

En caso de infección por muchas larvas, la migración de los gusanos hasta los pulmones puede producir una neumonitis que recuerda a la crisis asmática. La afectación pulmonar guarda relación con el grado de hipersensibilidad inducida por infecciones previas y con la intensidad de la exposición actual, y puede cursar con eosinofilia y desaturación de oxígeno. Además, una maraña de gusanos adultos en el intestino puede provocar obstrucción, perforación y oclusión del apéndice. Como se ha indicado anteriormente, la migración hacia el conducto biliar, la vesícula y el hígado puede inducir una lesión tisular importante. A veces esa migración se produce en respuesta a la fiebre o al empleo de fármacos distintos de los que se utilizan en el tratamiento de la ascariasis o de anestésicos. Los pacientes que albergan un elevado número de larvas pueden experimentar también dolor abdominal, fiebre, distensión del abdomen y vómitos.

Diagnóstico de laboratorio

El examen del sedimento de heces concentradas revela la presencia de huevos fecundados y no fecundados con protuberancias y teñidos por la bilis. Los huevos son ovalados y tienen una longitud de 55-75 µm y una anchura de 50 µm. La cubierta externa de pared gruesa puede perderse de manera parcial **(huevo decorticado).** En ocasiones se eliminan gusanos adultos con las heces, lo que suele constituir un episodio bastante espectacular dado su gran tamaño (25-35 cm de longitud) (v. fig. 74.1). El radiólogo también puede visualizar los gusanos en el intestino y la colangiografía revela con frecuencia su presencia en las vías biliares. La fase pulmonar de la enfermedad se puede diagnosticar por el hallazgo de larvas y eosinófilos en el esputo.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la infección sintomática es muy eficaz. El fármaco de elección es el mebendazol y como alternativas se emplean el pamoato de pirantel y la piperazina. Los pacientes con diversos parásitos en las heces (*A. lumbricoides,* otros helmintos, *Giardia duodenalis* y *Entamoeba histolytica*) deben recibir primero tratamiento para la ascariasis con el fin de no provocar la migración de *Ascaris* con posible perforación intestinal. La formación, la mejora de las condiciones sanitarias y la no utilización de heces procedentes del ser humano como fertilizantes son medidas de gran importancia. Se ha sugerido el empleo de un programa de tratamiento masivo en áreas con altas tasas de endemicidad, aunque quizá resulte imposible aplicarlo por su elevado coste. Además, los huevos pueden persistir en el suelo contaminado durante 3 años o más. Con toda certeza, la mejora en la higiene personal en las personas que manipulan alimentos representa un aspecto importante en el control de esta parasitosis.

Toxocara y *Baylisascaris*

Fisiología y estructura

T. canis, T. cati y *B. procyonis* son gusanos de tipo áscaris que son parásitos naturales de los intestinos de los perros, los gatos y los mapaches, respectivamente. Estos microorganismos pueden infectar de forma accidental a las personas provocando cuadros conocidos como **larva migratoria visceral (LMV), larva migratoria neural (LMN)** y **larva migratoria ocular (LMO).** Cuando se ingieren, los huevos de estos gusanos pueden madurar a formas larvarias que no pueden seguir el ciclo de desarrollo normal que tienen en su huésped natural. Pueden penetrar en el intestino humano y alcanzar el torrente sanguíneo y después migrar en forma de larva a distintos tejidos humanos. Las especies del género *Toxocara* son la causa más frecuente de LMV y LMO, mientras que *B. procyonis* se reconoce cada vez más como causa de LMN mortal. Aunque las especies de *Toxocara* no superan la fase de larva migratoria, las larvas de *B. procyonis* siguen creciendo hasta alcanzar un gran tamaño en el huésped humano.

Epidemiología

Siempre que existan perros y gatos infectados, los huevos suponen una amenaza para las personas; del mismo modo, el contacto con mapaches o sus heces también supone un riesgo de infección por *B. procyonis*. Esto afecta de forma especial a los niños, que pueden ingerir los huevos como consecuencia de su tendencia a llevarse los objetos y la tierra a la boca.

Síndromes clínicos

Las manifestaciones clínicas de la LMV, la LMN y la LMO en el ser humano se deben a la migración de las larvas a través de los tejidos (caso clínico 74.2). Las larvas pueden invadir cualquier tejido del cuerpo y provocar sangrado, la formación de granulomas eosinófilos y necrosis. Aunque los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar únicamente eosinofilia, también pueden presentar una entidad grave dependiendo de la cantidad y la localización de las lesiones producidas por las larvas y del grado de sensibilización del huésped frente a los antígenos larvarios. Los órganos más frecuentemente afectados son los pulmones, el corazón, el riñón, el hígado, los músculos esqueléticos, los ojos y el sistema nervioso central (SNC). La LMN es una secuela frecuente de la infección por *B. procyonis* y se atribuye a la extensa migración somática de las larvas de esta especie. El crecimiento continuado y la migración por el SNC producen un extenso daño mecánico tisular. Entre los signos y síntomas secundarios a la larva migratoria se incluyen tos, sibilancias, fiebre, exantema, anorexia, convulsiones, fatiga y dolor abdominal. La exploración física puede revelar hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas nodulares pruriginosas. Puede sobrevenir la muerte como consecuencia de insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas o lesión cerebral. Puede también producirse una enfermedad ocular por el desplazamiento de las larvas a través del ojo y confundirse con un retinoblastoma maligno; se requiere el diagnóstico preciso para evitar una enucleación innecesaria del ojo.

Caso clínico 74.2 Baylisascariasis

Gavin y cols. (*Pediatr Infect Dis J* 21:971-975, 2002) describieron el caso de un niño de 2 años y medio, previamente sano, que ingresó en el hospital con fiebre y encefalopatía de reciente aparición. Sus antecedentes médicos eran irrelevantes, salvo por la existencia de pica y geofagia y haber sido tratado con sulfato ferroso por una anemia con deficiencia de hierro. El niño había estado sano hasta 8 días antes del ingreso, cuando presentó una temperatura de 38,5 °C y tos leve. Tres días antes del ingreso sufrió una obnubilación progresiva con intensa somnolencia. Estaba irritable, confuso y atáxico. La familia residía en un suburbio de Chicago y no tenía contactos con enfermos o mascotas en casa. Tampoco refería viajes previos. Al ingreso, el niño estaba obnubilado y febril, pero irritable y agitado cuando se le molestaba. Se encontró rigidez de nuca con hipertonía generalizada, hiperreflexia y respuestas extensoras plantares bilaterales. Existía leucocitosis y eosinofilia. El estudio del LCR mostró un aumento de las proteínas y los leucocitos con un 32% de eosinófilos. La técnica de Gram, la tinción para microorganismos ácido-alcohol resistentes y la tinta china y los antígenos bacterianos y criptocócicos fueron todos negativos. Se inició tratamiento empírico con antibacterianos y antivirales de amplio espectro; sin embargo, el paciente entró en coma con opistótonos, postura de descerebración, hipertonía y temblor. La resonancia magnética craneal mostró áreas de aumento de la señal en los dos hemisferios cerebelosos. Los cultivos para bacterias, hongos, micobacterias y virus del LCR y la sangre fueron negativos. También lo fueron las serologías de virus y la determinación de anticuerpos frente a *Toxocara,* cisticercosis, coccidioidomicosis, blastomicosis e histoplasmosis. Una anamnesis epidemiológica detallada indicó que 18 días antes del ingreso la familia había acudido a un pícnic en un suburbio próximo. En las proximidades se veían de forma regular numerosos mapaches y se vio al paciente jugar con ellos y también comer tierra del suelo entre los árboles. Se identificaron anticuerpos en LCR y suero frente al tercer estadio de *Baylisascaris procyonis* mediante IFI, con títulos que aumentaron de 1/4 a 1/1.024 en un período de 2 semanas. El paciente recibió tratamiento con albendazol y corticoides durante 4 semanas, pero ha mantenido una afectación grave con espasticidad generalizada importante y ceguera cortical. El análisis posterior del suelo y los restos del campo de juegos infantil mostró miles de huevos de *B. procyonis* infecciosos. Este caso ilustra los devastadores efectos de la larva migratoria neural. En muchas regiones de Norteamérica hay grandes poblaciones de mapaches con tasas elevadas de infección endémica por *B. procyonis* (p. ej., un 60-80%) que viven cerca de las personas, lo que parece indicar un riesgo notable de infección humana.

IFI, inmunofluorescencia indirecta; *LCR,* líquido cefalorraquídeo.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la LMV, la LMN y la LMO está basado en la clínica, la presencia de **eosinofilia,** la exposición conocida a gatos, perros y mapaches, así como en la confirmación serológica. El análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas constituye el mejor marcador serológico disponible. El examen de las heces de los pacientes infectados no resulta de utilidad, ya que las formas adultas productoras de huevos no están presentes. Sin embargo, el examen de las heces de los animales infectados confirma a menudo el diagnóstico. El examen histológico para llevar a cabo la detección de larvas puede proporcionar el diagnóstico definitivo, aunque podría resultar negativo a causa de un error en la toma de la muestra.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento es sobre todo sintomático, ya que los agentes antiparasitarios no ofrecen ningún efecto beneficioso. Se suele administrar tratamiento con antihelmínticos, como el albendazol, el mebendazol, la dietilcarbamazina (DEC) o el tiabendazol. La corticoterapia puede resultar imprescindible en el paciente con afectación pulmonar, miocárdica o neurológica grave, ya que un componente importante de la infección es la respuesta inflamatoria al microorganismo. A pesar del tratamiento antihelmíntico de los casos de LMN por *B. procyonis,* no se han descrito supervivientes que no hayan tenido secuelas. Esta zoonosis puede reducirse de forma espectacular si los dueños de los animales erradican de manera consciente los gusanos de dichos animales y recogen en los jardines y los patios de juego sus restos fecales. Las zonas recreativas y los campos de arena donde juegan los niños deben ser cuidadosamente vigilados. No se debe permitir que los mapaches se acerquen a los domicilios o parques en busca de comida y se debe desaconsejar tener a estos animales como mascotas.

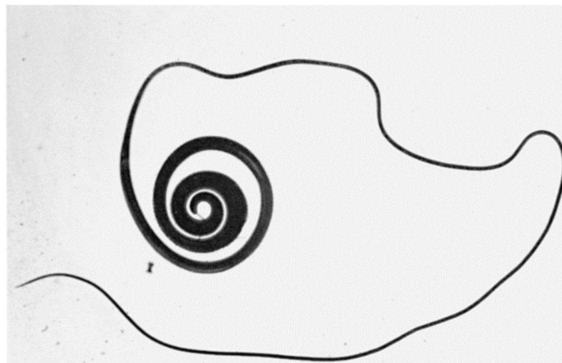


FIG. 74.5 Macho adulto de *Trichuris trichiura.* (De John, D.T., Petri Jr., W.A., 2006. *Markell and Voge's Medical Parasitology,* ninth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

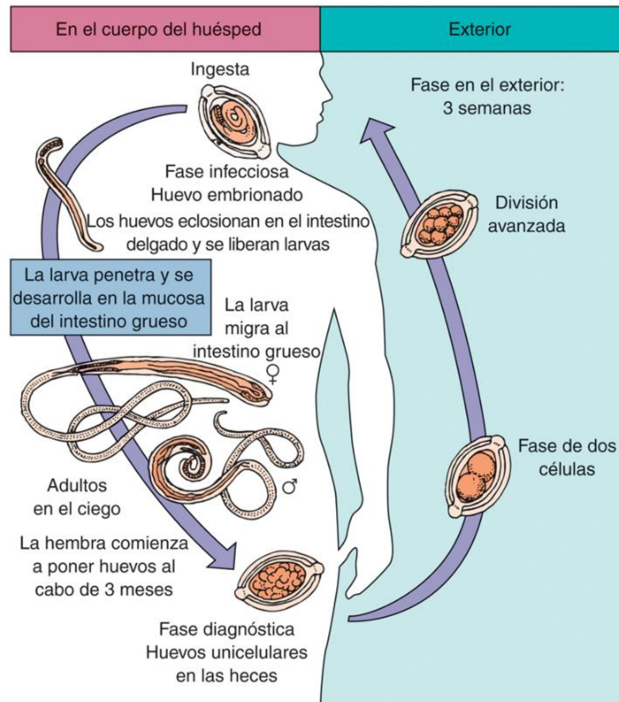


FIG. 74.6 Ciclo vital de *Trichuris trichiura.*



FIG. 74.7 Huevo de *Trichuris trichiura.* Los huevos tienen forma de barril, miden 50 × 24 µm y muestran una pared gruesa y dos tapones prominentes en los extremos. En el interior existe un óvulo no segmentado.

Epidemiología

De modo similar a *A. lumbricoides,* la distribución de *T. trichiura* es universal y su prevalencia guarda relación directa con las condiciones sanitarias deficientes y el uso de las heces procedentes del ser humano como fertilizantes. No se conocen reservorios en otros animales.

Síndromes clínicos

En general, las manifestaciones clínicas de la **tricuriasis** dependen de la carga de gusanos. La mayoría de las infecciones están producidas por un número pequeño de parásitos y son asintomáticas, aunque se pueden producir infecciones bacterianas secundarias debido a que las cabezas de estos helmintos penetran hasta porciones profundas de la mucosa intestinal. La infección por numerosas larvas puede ocasionar dolor y distensión abdominal, diarrea sanguinolenta, debilidad y pérdida de peso. Puede sobrevenir una apendicitis cuando los gusanos obstruyen la luz, y en los niños se observa prolapso rectal debido a la irritación y el esfuerzo durante la defecación. Las infecciones graves pueden cursar también con eosinofilia y anemia.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces muestra los característicos huevos teñidos de bilis y dotados de tapones polares (v. fig. 74.7). Puede ser difícil detectar las infecciones leves debido a la escasez de huevos en las muestras de heces.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el mebendazol o el albendazol. Las terapias combinadas son las que han logrado la máxima eficacia, como el albendazol más el pamoato de oxantel. Como en el caso de *A. lumbricoides,* la prevención se basa en la formación, una buena higiene personal, unas condiciones sanitarias adecuadas y no usar las heces procedentes del ser humano como fertilizantes.

Anquilostomas

Ancylostoma duodenale y *Necator americanus*

Fisiología y estructura

Los dos anquilostomas que infectan al ser humano son *A. duodenale* **(anquilostoma del Viejo Mundo)** y *N. americanus* **(anquilostoma del Nuevo Mundo).** Únicamente se diferencian en la distribución geográfica, la estructura de las piezas bucales (fig. 74.8) y el tamaño, por lo que ambas especies se expondrán de manera conjunta. La fase del ciclo vital que se desarrolla en el ser humano se inicia cuando una larva filariforme (forma infecciosa) penetra a través de la piel intacta (fig. 74.9). La larva pasa posteriormente al torrente circulatorio, es transportada hasta los pulmones y, al igual que *A. lumbricoides,* sale del árbol respiratorio a través de la tos, se deglute y se transforma en gusano adulto en el intestino delgado. Los gusanos adultos ponen de 10.000 a 20.000 huevos diarios que se liberan con las heces. La puesta de huevos comienza 4-8 semanas después de la exposición inicial y puede persistir durante 5 años. En contacto con el suelo, las larvas **rabditiformes** (no infecciosas) salen de los huevos y, tras un período de 2 semanas, se transforman en larvas **filariformes,** capaces de atravesar la piel expuesta (p. ej., cuando se anda descalzo) e iniciar un nuevo ciclo de infección en el ser humano.

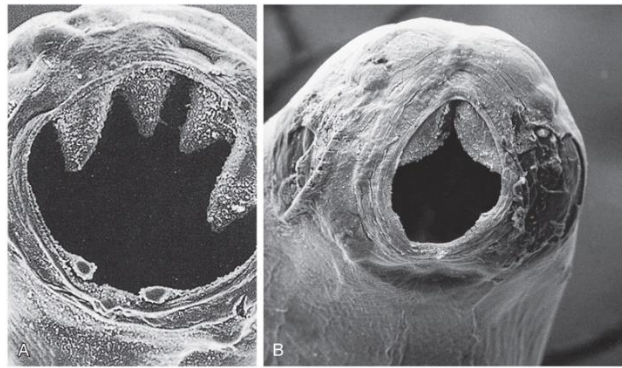


FIG. 74.8 Microscopia electrónica de barrido de las bocas de anquilostomas adultos. (A) *Ancylostoma duodenale* (×630). (B) *Necator americanus* (×470). (De Peters, W., Pasvol, G., 2007. *Atlas of Tropical Medicine and Parasitology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

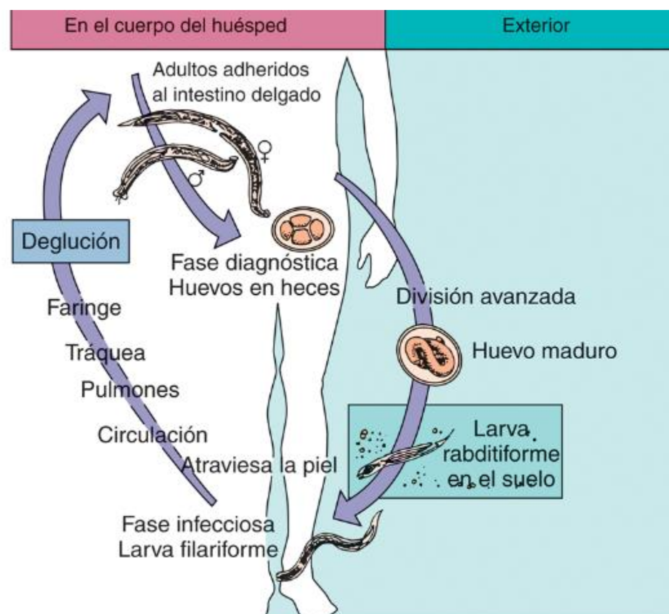


FIG. 74.9 Ciclo vital de anquilostomas humanos.

Ambas especies poseen piezas bucales diseñadas para succionar sangre del tejido intestinal lesionado. *A. duodenale* posee dientes quitinosos, mientras que *N. americanus* tiene placas cortantes de quitina (v. fig. 74.8).

Epidemiología

La transmisión de la infección requiere que las heces con huevos se depositen en suelos sombreados y bien drenados, y se ve favorecida por el clima húmedo y cálido (tropical). Las infecciones por anquilostomas se encuentran en todo el mundo, en zonas donde el contacto directo con el suelo contaminado puede provocar la enfermedad en el ser humano, pero son más frecuentes en regiones cálidas tropicales y subtropicales, así como en el sur de Estados Unidos. Se estima que más de 900 millones de personas están infectadas por anquilostomas en todo el mundo, y unas 700.000 en Estados Unidos.

Síndromes clínicos

Las larvas capaces de atravesar la piel pueden producir una reacción alérgica con exantema en el punto de entrada y su migración a los pulmones puede originar neumonitis y eosinofilia. Los gusanos adultos producen síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. La pérdida de sangre originada por los gusanos al alimentarse puede provocar anemia hipocrómica microcítica. Se estima que esta pérdida diaria es de 0,15-0,25 ml por cada *A. duodenale* adulto y de 0,03 ml por cada *N. americanus* adulto. En las infecciones crónicas y graves se puede encontrar degeneración y retraso del desarrollo mental y físico como consecuencia de la anemia hemorrágica y de las deficiencias nutricionales. Además, el intestino puede sufrir una infección secundaria por bacterias cuando los gusanos migran a través de la mucosa intestinal.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de heces muestra los característicos huevos segmentados y no teñidos de bilis que se muestran en la fig. 74.10. Los gusanos adultos rara vez se ven, ya que permanecen firmemente unidos a la mucosa intestinal. No hay larvas en las muestras de heces, a menos que la muestra se deje a temperatura ambiente durante 1 día o más. No es posible distinguir los huevos de *A. duodenale* de los de *N. americanus*. Resulta necesario examinar las larvas para poder identificar cada especie, aunque la distinción carece de utilidad clínica.

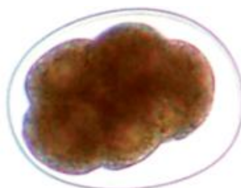


FIG. 74.10 Huevo de anquilostoma humano. Los huevos miden 60-75 μm de largo y 35-40 μm de ancho, tienen una cáscara fina y contienen una larva en desarrollo.

Tratamiento, prevención y control

Los fármacos de elección son el mebendazol y el albendazol, y como alternativa se emplea el pamoato de pirantel. Además de la erradicación de los gusanos para detener la pérdida de sangre, está indicada la administración de hierro con el fin de corregir la anemia resultante. En los casos de anemia grave pueden ser necesarias transfusiones sanguíneas. La educación, la mejora de las condiciones sanitarias y la eliminación controlada de las heces procedentes del ser humano son medidas de gran importancia. El simple hecho de usar calzado en las áreas endémicas ayuda a reducir la prevalencia de la infección.

Ancylostoma braziliense

Fisiología y estructura

A. braziliense, una especie de anquilostoma, es un parásito intestinal natural de perros y gatos que infecta de modo accidental al ser humano. Produce una enfermedad llamada apropiadamente **larva migratoria cutánea,** que también se conoce como **erupción o prurito reptante.** Las larvas filariformes de este anquilostoma penetran a través de la piel intacta, pero no pueden desarrollarse más en el ser humano. Las larvas permanecen atrapadas en la piel del huésped equivocado durante semanas o meses, vagan por el tejido subcutáneo y originan túneles serpenteados.

Epidemiología

De modo similar a lo que sucede con los áscaris, el peligro de infección es mayor para los niños que entran en contacto con tierra o arena contaminadas por heces de animales portadores de huevos de anquilostomas. Las infecciones son frecuentes durante todo el año en las playas y las regiones subtropicales y tropicales. Durante el verano se producen algunos casos en zonas situadas en regiones muy septentrionales, como la frontera entre Canadá y Estados Unidos.

Síndromes clínicos

Las larvas migratorias pueden provocar una grave reacción eritematosa y vesicular. El prurito y el rascado de la piel irritada facilitan la infección bacteriana secundaria. Aproximadamente, la mitad de los pacientes desarrollan infiltrados pulmonares transitorios con eosinofilia periférica **(síndrome de Löffler),** probablemente por migración de las larvas a través de los pulmones.

Diagnóstico de laboratorio

A veces se observan larvas en la biopsia cutánea o tras la congelación de la piel, pero la mayoría de los diagnósticos se basan en el aspecto clínico de los túneles y los antecedentes de contacto con heces de gatos o perros. Rara vez se detectan larvas en las muestras de esputo.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el albendazol. Otras alternativas son la ivermectina y el tiabendazol. Los antihistamínicos pueden tener utilidad para controlar el prurito. Esta zoonosis, al igual que la infección por *Ascaris,* se puede reducir concienciando a los propietarios para que traten las infecciones helmínticas de sus animales de compañía y recojan las heces depositadas en parques, playas y campos de arena. En las áreas endémicas se deben utilizar zapatos o sandalias para prevenir la infección.

Strongyloides stercoralis

Fisiología y estructura

Aunque la morfología de estos gusanos y la epidemiología de sus infecciones son semejantes a las de los anquilostomas, el ciclo vital de *S. stercoralis* (fig. 74.11) difiere en tres aspectos: 1) las larvas nacen en el intestino antes de que los huevos salgan con las heces; 2) las larvas pueden madurar hasta la fase filariforme y causar autoinfección, y 3) es posible un ciclo no parasitario de vida libre fuera del huésped humano.

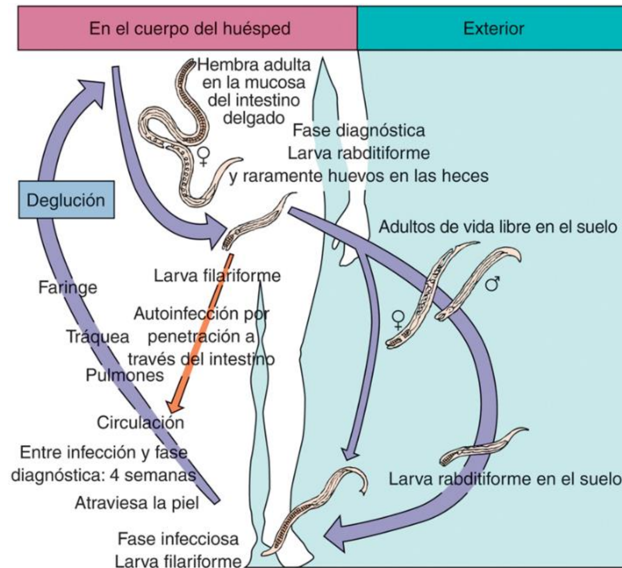


FIG. 74.11 Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis*.

En el ciclo vital directo, como el de los anquilostomas, una larva de *S. stercoralis* penetra a través de la piel, pasa a la circulación y llega a los pulmones. Es expulsada con la tos y deglutida, y los parásitos adultos se desarrollan en el intestino delgado. Las hembras adultas se entierran en la mucosa del duodeno y se reproducen por partenogenia. Cada hembra deposita alrededor de una docena de huevos diarios, que hacen eclosión dentro de la mucosa y liberan larvas **rabditiformes** en la luz del intestino. Las larvas rabditiformes se diferencian de las de los anquilostomas por la cápsula bucal corta y el primordio genital grande. Se eliminan con las heces y pueden continuar el ciclo directo para transformarse en larvas **filariformes** o bien iniciar el ciclo indirecto al convertirse en gusanos adultos de vida libre.

Durante el ciclo vital indirecto, las larvas presentes en el suelo se transforman en adultos de vida libre que producen huevos y nuevas larvas. Son posibles varias generaciones de vida no parasitaria antes de que las nuevas larvas adquieran nuevamente la capacidad de atravesar la piel intacta.

Por último, en los casos de **autoinfección,** las larvas rabditiformes del intestino no salen con las heces, sino que se convierten en larvas filariformes. Estas formas atraviesan la mucosa intestinal o la piel perianal y siguen el ciclo a través de la circulación y las estructuras pulmonares, se eliminan con la tos y posteriormente son deglutidas; en este momento se convierten en adultos, produciendo más larvas dentro del intestino. Este ciclo se puede repetir durante años y puede producir **hiperinfección** e infección masiva o diseminada, con frecuencia mortal.

Epidemiología

Similar a los anquilostomas en cuanto a requerimientos de temperatura cálida y un grado alto de humedad, *S. stercoralis* tiene una prevalencia baja, pero con una distribución geográfica algo más amplia, que incluye el norte de Estados Unidos y Canadá. También se produce transmisión sexual. Los animales de compañía actúan de reservorios.

Síndromes clínicos

Los individuos con **estrongiloidiasis** sufren frecuentemente neumonitis por migración de las larvas, de modo similar a lo que sucede en las infecciones por áscaris y anquilostomas. La infección intestinal suele ser asintomática. Sin embargo, cuando el número de gusanos es muy grande se pueden ver afectados los conductos biliares y pancreáticos, todo el intestino delgado y el colon, con inflamación y formación de úlceras que provocan dolor e hipersensibilidad en el epigastrio, vómitos, diarrea (a veces con sangre) e hipoabsorción. Síntomas similares a los de la úlcera péptica, junto con eosinofilia periférica, son muy sugestivos de estrongiloidiasis.

La autoinfección puede conducir a estrongiloidiasis crónica, que a veces persiste durante años incluso en áreas no endémicas. Aunque muchas de esas infecciones crónicas cursan sin síntomas, hasta dos terceras partes de los pacientes experimentan

episodios sintomáticos atribuibles a la afectación de la piel, los pulmones y el tubo digestivo. Los individuos con una estrongiloidiasis crónica tienen riesgo de sufrir un síndrome por hiperinfección grave cuando el equilibrio entre el huésped y el parásito se altera por cualquier fármaco o enfermedad que modifica el estado inmunitario del primero (caso clínico 74.3). El **síndrome de hiperinfección** se ve con mayor frecuencia en individuos inmunodeprimidos por enfermedades neoplásicas (en especial neoplasias hematológicas) y/o tratamiento con corticoides. El síndrome de hiperinfección se ha observado también tras un trasplante de órganos sólidos y en individuos desnutridos. La pérdida de la función inmunitaria celular se puede asociar a la conversión de las larvas rabditiformes en filariformes, seguida de diseminación a través de la circulación hasta prácticamente cualquier órgano. La mayoría de las veces, la infección extraintestinal afecta a los pulmones y provoca broncoespasmo, infiltrados difusos y, en ocasiones, cavitación. No es rara la diseminación generalizada con invasión de ganglios linfáticos abdominales, hígado, bazo, riñones, páncreas, tiroides, corazón, cerebro y meninges. Entre los síntomas intestinales del síndrome de hiperinfección se incluyen diarrea intensa, hipoabsorción y alteraciones electrolíticas. Hay que destacar que este síndrome de hiperinfección se asocia a una elevada mortalidad, cercana al 86%. Son frecuentes la septicemia bacteriana, la meningitis, la peritonitis y la endocarditis secundarias a la diseminación de las larvas desde el intestino, entidades que muchas veces presentan una evolución mortal.

Caso clínico 74.3 Hiperinfección por *Strongyloides*

Gorman y cols. (*Infect Med* 23:480, 2006) describieron un caso de miositis necrosante complicado con una hemorragia alveolar difusa y sepsis tras el tratamiento con corticoides. El paciente era un hombre de 46 años de origen camboyano con antecedentes de fenómeno de Raynaud. Consultó en reumatología por el agravamiento de los síntomas del síndrome de Raynaud con mialgias difusas. Trabajaba como camionero y había emigrado de Camboya 30 años antes. Los estudios de laboratorio demostraron un aumento importante de la creatina cinasa y la aldolasa. Las pruebas de función pulmonar indicaron una reducción de la capacidad vital forzada, del volumen espiratorio forzado y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Una TC torácica de alta resolución mostró leves cambios en vidrio esmerilado en ambas bases pulmonares con engrosamiento de los tabiques interlobulillares. La biopsia muscular reveló necrosis de miocitos de distribución aleatoria, pero sin células inflamatorias. La broncoscopia no encontró alteraciones y todos los cultivos fueron negativos. Se empezó el tratamiento con prednisona por una sospecha de miopatía necrosante secundaria a una enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciada.

Al mes fue ingresado en el hospital con debilidad muscular intensa y disnea, que mejoraron tras la administración de metilprednisolona e inmunoglobulinas intravenosas. A las 3 semanas, el paciente fue ingresado de nuevo por fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal y artralgias difusas. En la TC abdominal parecía existir una intususcepción del intestino delgado con colitis, pero los síntomas mejoraron sin tratamiento. Otra TC torácica de alta resolución mostró un patrón en panal de abeja inicial con empeoramiento de los infiltrados intersticiales. Se programó una biopsia pulmonar, pero mientras esperaba la realización de la biopsia el paciente experimentó un deterioro abrupto y fulminante con hemoptisis e insuficiencia respiratoria hipoxémica que exigieron intubación y ventilación mecánica. La radiografía de tórax mostró nuevos infiltrados difusos bilaterales. El paciente desarrolló un abdomen agudo con púrpura en la parte inferior del tronco. La TC abdominal indicó una pancolitis. A continuación presentó un *shock* séptico refractario causado por una bacteriemia por *Escherichia coli* y acidosis láctica. La broncoscopia mostraba una hemorragia alveolar difusa y la tinción de un aspirado de las secreciones endotraqueales identificó numerosas larvas de *Strongyloides stercoralis*. La serología fue positiva para los anticuerpos frente a *Strongyloides*. A pesar del tratamiento con ivermectina, albendazol, cefepima, vancomicina, vasopresores, corticoides y diálisis, el paciente falleció.

Este caso de síndrome por hiperinfección por *Strongyloides* recuerda la importancia de detectar y tratar a las personas con riesgo de sufrir una infección latente por *S. stercoralis* (endémica en regiones tropicales y subtropicales) antes de iniciar el tratamiento con inmunodepresores. Se deben adoptar precauciones de contacto en pacientes con síndrome de hiperinfección porque los profesionales sanitarios y las visitas pueden desarrollar la infección por la exposición a las larvas infecciosas en las heces y secreciones de los pacientes.

TC, tomografía computarizada.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de estrongiloidiasis puede ser difícil dado que la eliminación del parásito es intermitente y se efectúa en un pequeño número de larvas de primera fase junto con las heces. El examen del sedimento concentrado de las heces revela la presencia de los parásitos (fig. 74.12), pero, a diferencia de lo que sucede en las infecciones por anquilostomas, no se suelen observar huevos en las infecciones por *S. stercoralis*. Al igual que en el caso de *Giardia duodenalis,* se recomienda recoger una muestra diaria de heces durante 3 días consecutivos, ya que las larvas de *S. stercoralis* pueden ser muy numerosas un determinado día y estar ausentes al siguiente. Varios autores han recomendado el **método del embudo con gasa de Baermann** para concentrar las larvas de *S. stercoralis* vivas en las muestras de heces. Se emplea un embudo con una llave de paso y un forro de gasa. El embudo se llena de agua templada hasta un nivel situado inmediatamente por encima de la gasa y la muestra de heces se coloca en la gasa parcialmente en contacto con el agua. Las larvas migran a través de la gasa hacia el agua y después se depositan en el cuello del embudo, donde es posible visualizarlas mediante microscopio de bajo aumento. Cuando no se detectan en las heces, las larvas se pueden detectar en los aspirados duodenales o en el esputo si la infección tiene carácter masivo. Por último, es posible el cultivo de las larvas fecales utilizando medios de carbón o una placa de agar, aunque la mayoría de los laboratorios no emplean de forma habitual esas técnicas. La demostración de anticuerpos frente a *Strongyloides* en la sangre puede ser útil como herramienta de detección selectiva o complemento para el diagnóstico. Se ha desarrollado el diagnóstico mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) de heces y orina y actualmente está disponible en muchos laboratorios de referencia.



FIG. 74.12 Larva de *Strongyloides stercoralis*. Las larvas miden 180-380 µm de largo y 14-24 µm de ancho. Se diferencian de las larvas de anquilostomas por la longitud de la cavidad bucal y del esófago, así como por la estructura del primordio genital.

Tratamiento, prevención y control

Todos los pacientes infectados deben ser tratados para prevenir la autoinfección y la posible diseminación (hiperinfección) del parásito. La ivermectina es el fármaco de elección; como alternativa estarían el albendazol o el mebendazol. En todos los pacientes de áreas endémicas (y en otros pacientes de riesgo) que estén preparándose para un tratamiento inmunodepresor (p. ej., antes de un trasplante de órganos o en el tratamiento de neoplasias), se debe realizar una serología de *Strongyloides* y, al menos, tres exámenes de heces para descartar una infección por *S. stercoralis* para evitar el riesgo de síndrome de hiperinfección. Se aplicarán medidas de control estrictas en la asistencia a pacientes con síndrome de hiperinfección, ya que las heces, la saliva, los vómitos y los líquidos corporales pueden contener larvas filariformes infecciosas. De modo similar a lo indicado para los anquilostomas, el control de *S. stercoralis* requiere formación, higiene adecuada y tratamiento sin dilación de las infecciones existentes.

Trichinella spiralis

Fisiología y estructura

T. spiralis es la causa más importante de enfermedad en el ser humano, aunque otras especies, como *T. pseudospiralis* o *T. britovi*, también pueden causar **triquinosis.** La forma adulta de este parásito vive en la mucosa duodenal y yeyunal de mamíferos carnívoros de todo el mundo. Las larvas infecciosas se encuentran en los músculos estriados de mamíferos tanto carnívoros como omnívoros. El cerdo es el animal doméstico afectado con mayor frecuencia. La figura 74.13 ilustra el ciclo vital simple y directo, que finaliza en la musculatura del ser humano, donde las larvas mueren y se calcifican.

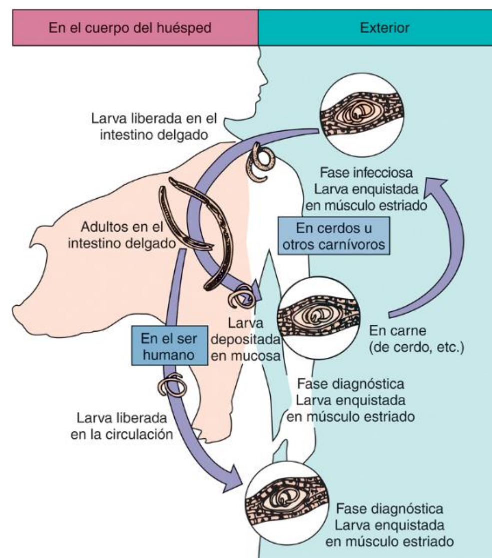


FIG. 74.13 Ciclo vital de *Trichinella spiralis*.

La infección comienza al ingerir carne que contiene larvas enquistadas. Las larvas son liberadas en el intestino delgado, donde se transforman en gusanos adultos en el plazo de 2 días. Una sola hembra fecundada produce más de 1.500 larvas en 1-3 meses. Esas larvas pasan desde la mucosa intestinal hasta el torrente sanguíneo y son transportadas con la circulación hacia diversos músculos de todo el cuerpo, donde se enrollan en las fibras musculares estriadas y se convierten en quistes (fig. 74.14). Entre los músculos invadidos con una frecuencia mayor se encuentran músculos extraoculares, la lengua, el deltoides, el pectoral y los intercostales, el diafragma y el gastrocnemio. Las larvas enquistadas permanecen viables durante muchos años y transmiten la infección al ser ingeridas por un nuevo huésped animal. Las larvas musculares de *T. pseudospiralis* no inducen la formación de un quiste y provocan menos inflamación que *T. spiralis*.

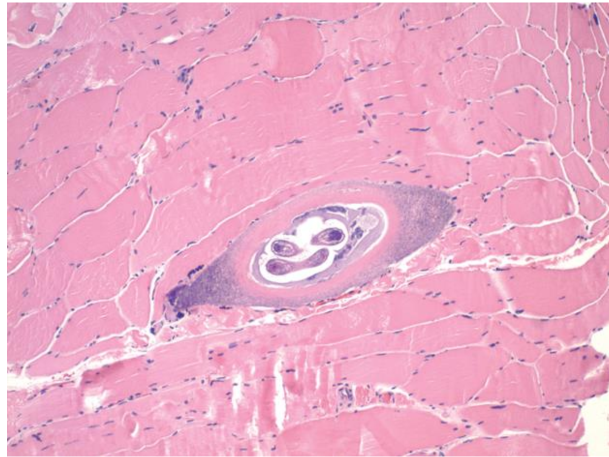


FIG. 74.14 Larva enquistada de *Trichinella spiralis* en una biopsia muscular. (De CDC Public Health Image Library.)

Epidemiología

La triquinosis se produce en individuos de todo el mundo y la prevalencia guarda relación con el consumo de carne de cerdo. Además de la transmisión por el cerdo, muchos carnívoros y omnívoros albergan el microorganismo y representan fuentes potenciales de infección para el ser humano. Cabe señalar que los osos polares y las morsas del Ártico causan brotes epidémicos en poblaciones del ser humano, especialmente por una cepa de *T. spiralis (T. nativa)* más resistente a la congelación que las cepas halladas en Estados Unidos y en otras regiones templadas. Se estima que más de 1,5 millones de estadounidenses albergan quistes vivos de *Trichinella* en sus músculos y que entre 150.000 y 300.000 se infectan por primera vez cada año.

Síndromes clínicos

La triquinosis es una de las pocas parasitosis tisulares que se hallan todavía en Estados Unidos. Como en otras infecciones por parásitos, la mayoría de los pacientes padece síntomas escasos o nulos. El cuadro clínico depende en gran parte de la carga de microorganismos en los tejidos y de la localización de las larvas migratorias. Los pacientes con 10 larvas o menos por gramo de tejido suelen permanecer asintomáticos; aquellos con 100 o más microorganismos suelen presentar enfermedad significativa, y los que tienen entre 1.000 y 5.000 padecen un cuadro grave que puede provocar la muerte. En las infecciones leves con pocas larvas migratorias, los pacientes pueden experimentar un síndrome seudogripal con fiebre y diarrea leves. En los casos con mayor número de larvas se observa fiebre persistente, molestias gastrointestinales, eosinofilia acusada, mialgias y edema periorbitario. También son un hallazgo común las hemorragias «en astilla» debajo de las uñas, atribuidas a vasculitis por las secreciones tóxicas de las larvas migratorias. En las infecciones con gran carga parasitaria pueden aparecer síntomas neurológicos graves, como psicosis, meningoencefalitis y accidente cerebrovascular.

Los pacientes que sobreviven a la migración, la destrucción muscular y el enquistamiento de las larvas en los casos de infecciones moderadas experimentan mejoría de los síntomas clínicos a las 5 o 6 semanas. En los casos de triquinosis grave, la muerte se debe a una combinación de miocarditis, encefalitis y neumonitis, y el paciente fallece entre 4 y 6 semanas después de la exposición. La invasión extensa y la destrucción del diafragma conducen, con frecuencia, a una parada respiratoria.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se suele establecer a partir del cuadro clínico, sobre todo en el contexto de un brote epidémico que se pueda atribuir al consumo de carne de cerdo u oso poco cocinada. La confirmación en el laboratorio se fundamenta en la demostración de la presencia de larvas enquistadas en la carne implicada o en las biopsias musculares. La **eosinofilia** marcada es característica de los pacientes con triquinosis. También se dispone de pruebas serológicas de confirmación. No se suelen encontrar títulos de anticuerpos significativos antes de la tercera semana de enfermedad, pero después pueden persistir durante años.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la triquinosis es sobre todo sintomático, puesto que no existen fármacos eficaces frente a las larvas tisulares. El tratamiento de la infección intestinal por gusanos adultos con mebendazol puede detener la producción de nuevas larvas. Se recomiendan los corticoides para los síntomas graves, junto con tiabendazol o mebendazol. En las infecciones causadas por *T. pseudospiralis* puede ser eficaz el albendazol. Es esencial la formación acerca de la transmisión a través de carne de cerdo y de oso, por lo que se debe recomendar cocinar estas carnes hasta que el interior de las piezas adquiera una coloración grisácea. La cocción en el microondas, el ahumado y la desecación no comportan la destrucción de las larvas.

Las leyes que regulan el uso de los desperdicios como alimento para los cerdos ayudan a controlar la transmisión; también se debería regular la alimentación de los osos en vertederos y en parques forestales. La congelación de la carne de cerdo, según las normas federales para las plantas de envasado, ha reducido la transmisión. La congelación rápida del cerdo a −40 °C es eficaz para destruir los microorganismos; lo mismo sucede con el almacenamiento a −15 °C durante 20 días o más.

Wuchereria bancrofti y *Brugia malayi*

Fisiología y estructura

Dadas sus semejanzas se estudiarán a la vez los parásitos *W. bancrofti* y *B. malayi*. La infección en el ser humano comienza con la transmisión de larvas infecciosas presentes en la saliva de los mosquitos a través de una picadura por estos vectores (fig. 74.15). Se considera que varias especies de mosquitos *Anopheles, Aedes* y *Culex* son vectores de las **filariasis de Bancroft y malaya.** Las larvas migran desde la zona de la picadura hasta el sistema linfático, sobre todo en los brazos, las piernas o las ingles, donde maduran hasta transformarse en parásitos adultos. Entre 3 y 12 meses después de la exposición inicial, los machos adultos fecundan a las hembras y estas producen microfilarias envainadas que se abren camino hasta la circulación. La presencia de **microfilarias** en la sangre es diagnóstica de la parasitosis en el ser humano y esa fase puede infectar a nuevos mosquitos que se alimentan de sangre. En el mosquito, las larvas pasan por el estómago y los músculos torácicos mientras van madurando y migran finalmente a la probóscide del insecto. Allí se convierten en larvas infecciosas de tercera fase y son transmitidas con la picadura del vector. La forma adulta puede persistir en el ser humano durante 10 años. Estos microorganismos albergan **endosimbiontes bacterianos** del género *Wolbachia* y dependen de estos endosimbiontes para sus actividades metabólicas y reproductivas normales.

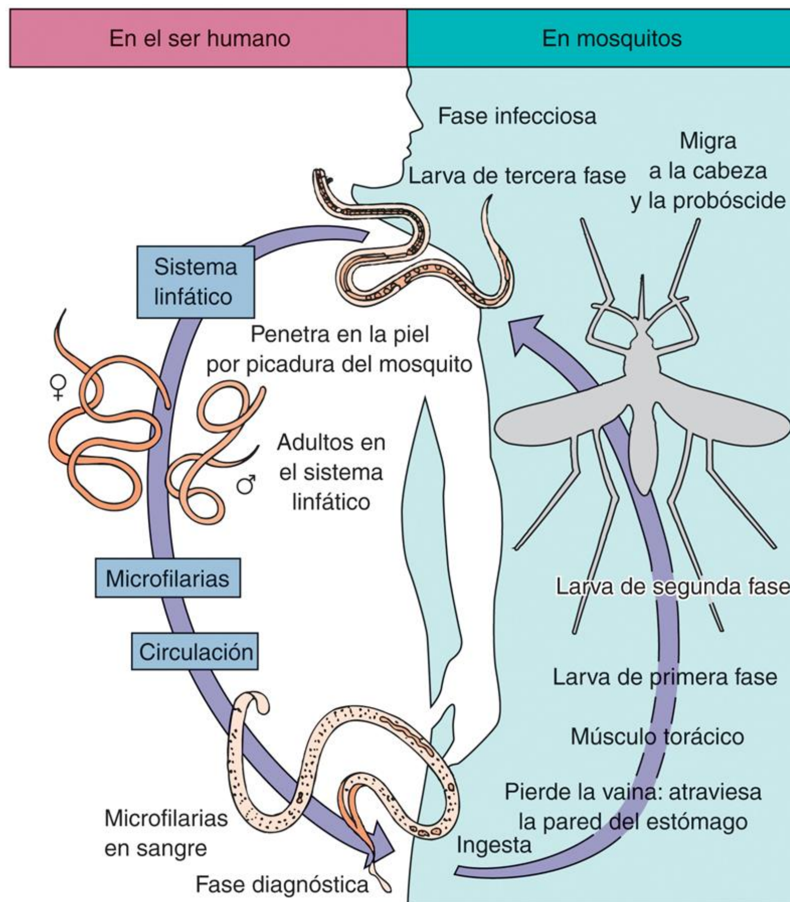


FIG. 74.15 Ciclo vital de *Wuchereria bancrofti*.

Epidemiología

La infección por *W. bancrofti* se registra en áreas tropicales y subtropicales y es endémica en África Central, a lo largo de la costa mediterránea y en muchas partes de Asia (como China, Corea, Japón y Filipinas). También existe en Haití, Trinidad, Surinam, Panamá, Costa Rica y Brasil. No se han identificado reservorios animales. *B. malayi* se distribuye sobre todo por Malasia, India, Tailandia, Vietnam y zonas de China, Corea, Japón y muchas islas del Pacífico. Se conocen reservorios animales, como gatos y monos.

Síndromes clínicos

Algunos pacientes no muestran signos de enfermedad, a pesar de presentar una alta concentración de microfilarias en las muestras de sangre. Otros casos se manifiestan con síntomas agudos precoces, como fiebre, linfangitis, linfadenitis, escalofríos y crisis febriles recurrentes. Se cree que el cuadro agudo está causado por la respuesta inflamatoria frente a la presencia de gusanos adultos en fase de muda y de parásitos muertos o moribundos en el interior de los vasos linfáticos. Conforme progresa la infección, los ganglios linfáticos se hipertrofian, quizás con afectación de diversas partes del cuerpo, entre las que figuran las extremidades, el escroto y los testículos, a veces con formación de abscesos. Esto se debe a la obstrucción física de los vasos linfáticos causada por la presencia de gusanos adultos y por la reacción del huésped. El proceso se puede complicar por infecciones bacterianas recurrentes que contribuyen al daño tisular. El engrosamiento y la hipertrofia de los tejidos infectados por los parásitos pueden conducir a un aumento del tamaño de dichos tejidos, sobre todo en las extremidades, que progresan hacia la **elefantiasis** filariásica. Este tipo de filariasis representa una parasitosis crónica que causa debilidad y desfiguración y requiere diagnóstico y tratamiento inmediatos. En ocasiones se observan ascitis y derrames pleurales por rotura de los vasos linfáticos distendidos en las cavidades peritoneal o pleural.

La eosinofilia pulmonar tropical (EPT) es un síndrome causado por una hiperrespuesta autoinmunitaria a las microfilarias atrapadas en los pulmones. Este síndrome afecta a los hombres más que a las mujeres, sobre todo a adultos jóvenes, especialmente en la tercera década de la vida. Las características fundamentales consisten en un antecedente de residencia en regiones endémicas para filarias, tos paroxística y sibilancias que suelen ser nocturnas, pérdida de peso, febrícula y adenopatía y una eosinofilia en sangre notoria (más de 3.000 eosinófilos/µl). Es sumamente infrecuente identificar microfilarias en la sangre. Las radiografías de tórax pueden ser normales hasta en el 20-30% de los casos, pero por lo general muestran un aumento de la trama broncoalveolar, lesiones intersticiales difusas y/o opacidades moteadas en los campos pulmonares inferiores. Aunque no hay un solo criterio clínico o de laboratorio que facilite la distinción de la EPT de otras enfermedades pulmonares, la residencia en zonas tropicales, la presencia de valores altos de anticuerpos contra filarias y una respuesta clínica rápida a la DEC son factores diagnósticos de una eosinofilia tropical.

Diagnóstico de laboratorio

Durante los episodios inflamatorios agudos suele existir eosinofilia; sin embargo, es necesario identificar las microfilarias en la sangre para establecer el diagnóstico definitivo. Al igual que en el paludismo, las microfilarias se pueden hallar en las extensiones sanguíneas teñidas con Giemsa en infecciones producidas por *W. bancrofti* y *B. malayi* (figs. 74.16 y 74.17). Tanto *W. bancrofti* como *B. malayi* tienen una periodicidad nocturna y subperiódica para la producción de microfilarias. La periodicidad nocturna da lugar a cifras más altas de microfilarias en sangre por la noche, mientras que con la forma subperiódica, siempre hay microfilarias presentes, con picos por la tarde. Las extensiones de la capa sobrenadante sirven para concentrar los leucocitos y son útiles para la detección de microfilarias. La presencia de un pequeño número de microfilarias en la sangre se puede detectar mediante una técnica de filtración con membrana, para la cual la sangre anticoagulada se mezcla con solución salina y se hace pasar a través de un filtro de membrana con poros de 5 µm. Tras varios lavados con solución salina o agua destilada, el filtro puede examinarse al microscopio con el fin de visualizar las microfilarias vivas, o bien se seca, se fija y se tiñe como se hace con la extensión sanguínea fina.



FIG. 74.16 Tinción con Giemsa de una microfilaria de *Wuchereria bancrofti* recubierta en un frotis de sangre; 245-295 µm de longitud × 7-10 µm de anchura.



FIG. 74.17 Tinción con Giemsa de una microfilaria de *Brugia malayi* recubierta en un frotis de sangre; 180-230 µm de longitud × 5-6 µm de anchura.

W. bancrofti, B. malayi y *Loa loa* presentan una vaina en el estadio de microfilaria. La vaina de *B. malayi* se tiñe de rosa brillante con Giemsa, mientras que las vainas de *W. bancrofti* y *Loa loa* no se tiñen. Este rasgo puede ser el primer paso para identificar los tipos específicos de filarias. La identificación más exacta se basa en el estudio de las estructuras de la cabeza y la cola (fig. 74.18). Desde el punto de vista clínico, la identificación exacta de la especie no reviste una excesiva importancia, puesto que el tratamiento de todas las filariasis es idéntico, con la excepción de *Onchocerca volvulus*.

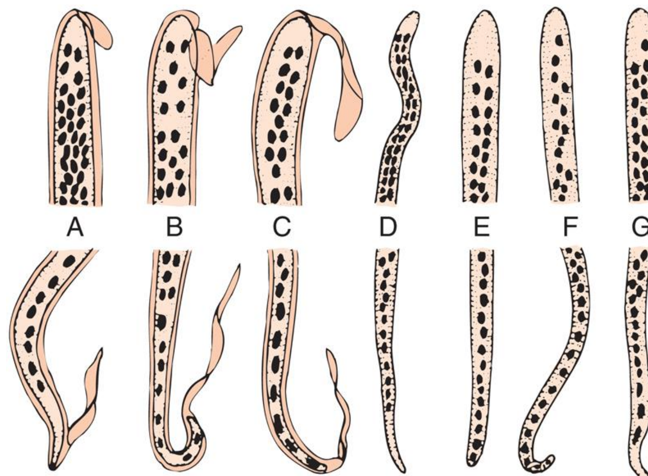


FIG. 74.18 Diferenciación de las microfilarias. La identificación se basa en la presencia de una vaina que cubre la larva, así como en la distribución de los núcleos en la región de la cola. (A) *Wuchereria bancrofti*. (B) *Brugia malayi*. (C) *Loa loa*. (D) *Onchocerca volvulus*. (E) *Mansonella perstans*. (F) *Mansonella streptocerca*. (G) *Mansonella ozzardi*.

Los laboratorios de referencia disponen de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos frente a filarias, de modo que permiten establecer el diagnóstico. Los análisis de antígenos circulantes de *W. bancrofti* permiten establecer el diagnóstico de la infección microfilarémica (amicrofilarémica) y críptica. También existen en el mercado pruebas para la detección de antígenos en sangre entera, plasma y suero (aunque no en Estados Unidos). Estos análisis tienen sensibilidades que rondan el 96-100% y especificidades que se acercan al 98%. Los antígenos circulantes pueden detectarse en la sangre extraída a cualquier hora del día o de la noche, evitando la necesidad de horarios específicos en función de la periodicidad de las microfilarias. Ninguna de estas pruebas está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. Actualmente no existen pruebas de antígenos circulantes para la filariasis brugiana. La NAAT puede detectar ácido desoxirribonucleico (ADN) del parásito y actualmente es la prueba más sensible para establecer un diagnóstico definitivo; sin embargo, no hay plataformas disponibles en el mercado.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento proporciona escasos efectos beneficiosos en la mayoría de los casos de filariasis linfática crónica debido a la cicatrización y al linfedema. En la actualidad, el tratamiento va dirigido contra la fase de microfilaria. El descubrimiento del **endosimbionte bacteriano *Wolbachia*** suscita la posibilidad de utilizar antibióticos como la doxiciclina para combatir al gusano adulto. Estas *Wolbachia* son vitales para el desarrollo de la larva del parásito y para la fertilidad y viabilidad del gusano adulto. La administración de antibióticos (p. ej., tetraciclinas) dirigidos contra *Wolbachia* disminuye los valores de microfilarias y de antígenos filariásicos circulantes. El fármaco de elección para tratar las infecciones por microfilarias de *W. bancrofti* y *B. malayi* es la DEC. Se puede emplear también ivermectina y albendazol, a menudo combinados con DEC. La terapia de soporte y la cirugía para la obstrucción linfática pueden tener alguna utilidad estética. La formación sobre las infecciones filariásicas, el control de los mosquitos, el uso de prendas protectoras y de repelentes de insectos y el tratamiento de las infecciones para prevenir la transmisión son medidas esenciales. El control de las infecciones por *B. malayi* resulta más difícil debido a la presencia de la entidad en los reservorios animales.

Loa loa

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *Loa loa* es similar al ilustrado en la figura 74.15, excepto por la participación como vector de una mosca picadora llamada *Chrysops* (mosca del mango). Aproximadamente 6 meses después de la exposición comienza la producción de microfilarias, que puede persistir durante 17 años o más. Las microfilarias poseen vainas y, a diferencia de las filarias linfáticas, los núcleos muestran una disposición irregular y se extienden hasta el final de la cola. La vaina no se tiñe con Giemsa. Los gusanos adultos pueden migrar a través de los tejidos subcutáneos, los músculos y la parte anterior del ojo.

Loa loa

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *Loa loa* es similar al ilustrado en la figura 74.15, excepto por la participación como vector de una mosca picadora llamada *Chrysops* (mosca del mango). Aproximadamente 6 meses después de la exposición comienza la producción de microfilarias, que puede persistir durante 17 años o más. Las microfilarias poseen vainas y, a diferencia de las filarias linfáticas, los núcleos muestran una disposición irregular y se extienden hasta el final de la cola. La vaina no se tiñe con Giemsa. Los gusanos adultos pueden migrar a través de los tejidos subcutáneos, los músculos y la parte anterior del ojo.

Epidemiología

L. loa se limita a la selva tropical ecuatorial de África y es endémico en las regiones tropicales de África Occidental, la cuenca del Congo y ciertas zonas de Nigeria. Los monos de estas áreas actúan como reservorios en el ciclo vital y la mosca del mango funciona como vector del parásito.

Síndromes clínicos

Los síntomas no suelen aparecer hasta aproximadamente 1 año después de la picadura de la mosca, ya que los gusanos tardan mucho tiempo en llegar a la fase adulta. Uno de los primeros signos de infección son los llamados **edemas de Calabar** o **fugitivos.** Esas tumefacciones son transitorias y suelen aparecer en las extremidades. Se producen cuando los gusanos migran a través de los tejidos subcutáneos y provocan extensas áreas nodulares, dolorosas y pruriginosas. Dada la presencia de eosinofilia (50-70%), se cree que los edemas de Calabar son una consecuencia de las reacciones alérgicas frente a los gusanos o frente a sus productos metabólicos.

Los gusanos *L. loa* adultos pueden migrar también bajo la conjuntiva y producir irritación, congestión dolorosa, edema de los párpados y trastornos de la visión. Como es natural, la presencia de un gusano en el ojo puede causar una ansiedad considerable en el paciente. Es posible que la infección se prolongue durante mucho tiempo, y en algunos casos cursa sin síntomas.

Diagnóstico de laboratorio

La observación clínica de edemas de Calabar o la migración de los gusanos en el ojo, combinada con eosinofilia, deben alertar al médico para que considere la posibilidad de infección por *L. loa*. Se pueden hallar microfilarias en la sangre (fig. 74.19). A diferencia de otras filarias, *L. loa* se puede detectar en la sangre, en especial durante las horas diurnas. La IgG y la IgG4 antifilariásica, aunque son inespecíficas, pueden usarse para confirmar el diagnóstico de la loiasis en visitantes a regiones endémicas con síntomas sugestivos o con una eosinofilia inexplicada. Los laboratorios experimentales disponen actualmente de análisis basados en NAAT para detectar y cuantificar el ADN de *L. loa* en sangre y son pruebas de gran sensibilidad y especificidad.



FIG. 74.19 Tinción con Giemsa de una microfilaria de *Loa loa* recubierta en un frotis de sangre; 230-250 µm de longitud × 6-9 µm de anchura.

Tratamiento, prevención y control

La DEC es eficaz tanto frente a los gusanos adultos como frente a las microfilarias; sin embargo, la destrucción de los parásitos puede inducir reacciones alérgicas graves que exigen tratamiento con corticoides. Se ha demostrado que el albendazol o la ivermectina (no aprobada por la FDA) son eficaces para reducir la carga de microfilarias. Es posible conseguir la eliminación quirúrgica de los gusanos que migran a través del ojo o el puente nasal tras inmovilizarlos mediante la instilación de unas cuantas gotas de cocaína al 10%. Se considera esencial la formación respecto a la infección y su vector, sobre todo en los individuos que llegan a zonas con endemicidad conocida. La protección frente a las picaduras de moscas con mosquiteros, prendas de vestir apropiadas y repelentes de insectos, junto con el tratamiento de los individuos infectados, es también fundamental para reducir la incidencia de la infección. Sin embargo, la presencia del parásito en reservorios animales (p. ej., monos) limita la posibilidad de controlar la enfermedad.

Género *Mansonella*

Las infecciones filariásicas por parásitos pertenecientes al género *Mansonella* (*M. ozzardi, M. perstans* y *M. streptocerca*) son menos importantes que las ya descritas, pero los médicos deben conocerlas, ya que existe la posibilidad de encontrar pacientes con estas infecciones. En numerosas ocasiones cursan sin síntomas, pero también pueden manifestarse con dermatitis, linfadenitis, hidrocele y, rara vez, obstrucción linfática con elefantiasis.

Todas las especies de *Mansonella* tienen un estadio de microfilarias sin vainas en la sangre (*M. ozzardi, M. perstans*) y en los tejidos subcutáneos (*M. streptocerca*) y se transmiten a través de moscas del agua (género *Culicoides*) o moscas negras (género *Simulium*). La ivermectina es el tratamiento de elección para *M. ozzardi* y *M. streptocerca,* mientras que la DEC se emplea para *M. perstans*. En consonancia con la identificación de las especies de *Wolbachia* en *M. perstans*, un estudio aleatorizado en Mali ha demostrado la utilidad del tratamiento con doxiciclina para esta infección. La identificación hasta el nivel de especie, si se desea hacer, puede obtenerse con extensiones sanguíneas, teniendo en cuenta la estructura de las microfilarias (v. fig. 74.18). También se dispone de pruebas serológicas y de NAAT.

La prevención y el control de la infección requieren medidas basadas en el uso de repelentes de insectos, mosquiteras y otras precauciones, al igual que ocurre con otras enfermedades transmitidas por insectos.

Mansonella perstans

M. perstans se distribuye sobre todo por ciertas partes de África tropical y por Centroamérica y Sudamérica. Puede producir reacciones cutáneas alérgicas y edemas de Calabar similares a los originados por *L. loa*. Los chimpancés y los gorilas actúan como reservorios.

Mansonella ozzardi

M. ozzardi se distribuye básicamente por Centroamérica y Sudamérica y en las Antillas. Puede producir hipertrofia de los ganglios linfáticos y, en algunos casos, hidrocele. No se conoce ningún huésped reservorio de este parásito.

Mansonella streptocerca

M. streptocerca se distribuye sobre todo por África, especialmente por la cuenca del río Congo. Puede producir edema cutáneo y, rara vez, una forma de elefantiasis. Los monos actúan como reservorios.

Onchocerca volvulus

Fisiología y estructura

La infección es consecuencia de la transmisión de larvas de *O. volvulus* a través de la piel durante la picadura del vector *Simulium,* o mosca negra (fig. 74.20). Las larvas migran desde la piel hasta el tejido subcutáneo y se transforman en machos y hembras adultos. Los gusanos adultos se encapsulan en nódulos subcutáneos fibrosos, en cuyo interior pueden permanecer viables hasta 15 años. La hembra, después de ser fecundada por el macho, comienza a producir hasta 2.000 microfilarias sin vaina diarias. Las microfilarias salen de la cápsula y migran hasta la piel, el ojo y otros tejidos corporales. Esas microfilarias sin vaina presentes en la piel son infecciosas para las moscas negras que pican a una persona portadora. Hay que destacar que cada uno de los gusanos y todas las etapas del ciclo vital contienen los **endosimbiontes bacterianos *Wolbachia.*** En la actualidad se sabe que la eliminación de los endosimbiontes mediante tratamiento antibiótico produce inhibición del desarrollo de los gusanos, bloquea la embriogénesis y la fertilidad y reduce la viabilidad de los gusanos. Se piensa que diversas vías bioquímicas que se encuentran intactas en *Wolbachia,* pero ausentes o incompletas en el nematodo, incluida la biosíntesis de cofactores enzimáticos, nucleótidos y hemo, pueden ser la contribución de la bacteria a la biología del nematodo.

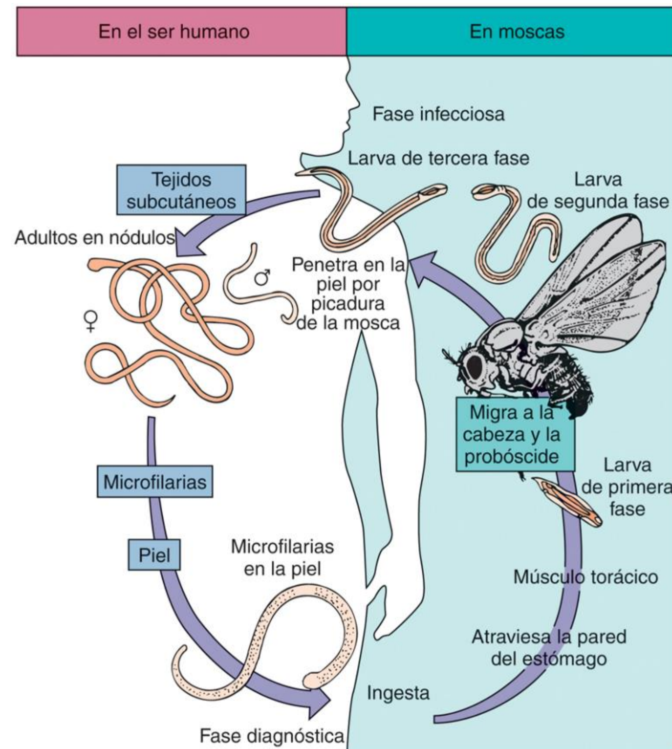


FIG. 74.20 Ciclo vital de *Onchocerca volvulus.*

Epidemiología

O. volvulus es endémico en muchas partes de África, sobre todo en las cuencas de los ríos Congo y Volta. En el hemisferio occidental también se distribuye en numerosos países de Centroamérica y Sudamérica. La **oncocercosis** afecta a más de 18 millones de individuos en todo el mundo y causa ceguera en aproximadamente el 5% de los infectados.

Actúan como vectores varias especies de moscas negras del género *Simulium,* pero ninguna tiene un nombre tan apropiado como el vector principal *Simulium damnosum* («mosca negra dañina»). Esta mosca negra, o mosca de los búfalos, cría en riachuelos de aguas rápidas, lo que hace casi imposible el control o la erradicación mediante insecticidas, puesto que las sustancias químicas son arrastradas rápidamente de los huevos y las larvas.

La prevalencia de infección es mayor en los hombres en las zonas endémicas debido a que suelen trabajar cerca de ríos donde crían las moscas negras. Los estudios en áreas endémicas de África han demostrado que el 50% de los hombres sufren ceguera total antes de los 50 años. Esto explica el nombre común de **ceguera del río,** con el que se conoce a la oncocercosis. El temor a la enfermedad ha creado un problema adicional en muchas partes de África, pues aldeas completas abandonan las tierras fértiles próximas a los ríos que podrían producir una cantidad considerable de alimentos. Al huir de la enfermedad, las poblaciones migratorias se asientan a continuación en áreas donde se enfrentan a hambrunas.

Síndromes clínicos

La oncocercosis clínica se caracteriza por la afectación de la piel, el tejido subcutáneo, los ganglios linfáticos y los ojos (caso clínico 74.4). Las manifestaciones clínicas de la infección se deben a la reacción inflamatoria aguda y crónica frente a los antígenos liberados por la microfilaria conforme migra a través de los tejidos. El período de incubación desde las larvas infecciosas hasta los gusanos adultos varía entre algunos meses y 1 año. La parasitosis se manifiesta con fiebre, eosinofilia y urticaria. Cuando los gusanos maduran, copulan y producen microfilarias, comienzan a aparecer nódulos subcutáneos que pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo. Esos nódulos son más peligrosos cuando aparecen en la cabeza y el cuello debido a que las microfilarias pueden migrar hasta los ojos y causar daños tisulares graves con riesgo de ceguera. Se cree que la enfermedad ocular se debe a una combinación de la invasión directa por microfilarias y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en el seno de los tejidos oculares. En la actualidad se sabe que el endosimbionte bacteriano *Wolbachia* desempeña un papel importante en la patogenia inflamatoria de la oncocercosis. La liberación de *Wolbachia* en la córnea tras la muerte de la microfilaria produce edema y opacidad corneal al inducir la infiltración y la activación de neutrófilos y macrófagos en el estroma corneal. El cuadro clínico evoluciona desde la conjuntivitis con fotofobia hasta la queratitis puntiforme y esclerosante. También es posible la enfermedad ocular interna, con uveítis anterior, coriorretinitis y neuritis óptica.

Caso clínico 74.4 Oncocercosis

Imtiaz y cols. (*Infect Med* 22:187-189, 2005) describieron el caso de un hombre de 21 años que emigró de Sudán a Estados Unidos 1 año antes de presentar un exantema maculopapuloso con prurito importante. El exantema y el prurito tenían 3-4 años de evolución. Previamente, el paciente había recibido múltiples tratamientos por este trastorno, incluidos corticoides, pero sin mejorar. El paciente no refería síntomas sistémicos, aunque tenía visión borrosa. A la exploración física, la piel estaba algo engrosada en distintas regiones corporales y presentaba lesiones maculopapulosas dispersas con aumento de la pigmentación; algunas lesiones tenían nódulos queloideos y estaban arrugadas. No se palpaban adenopatías. El resto de la exploración era normal.

Dada la presencia de un intenso prurito que no respondía al tratamiento, con visión borrosa, y la prevalencia de oncocercosis en su país de origen, se obtuvieron muestras de biopsia de la piel de la región escapular. El estudio histológico identificó microfilarias de *Onchocerca volvulus*. Se recetó ivermectina y el paciente respondió al tratamiento. La oncocercosis, aunque es rara en Estados Unidos, se debe tener en consideración en inmigrantes y expatriados con síntomas sugestivos cuando proceden de regiones en las que esta enfermedad es endémica.

En la piel, el proceso inflamatorio conduce a pérdida de elasticidad y áreas de despigmentación, engrosamiento y atrofia. Diversas alteraciones cutáneas guardan relación con la presencia del parásito, entre las que cabe citar prurito, hiperqueratosis y engrosamiento mixedematoso. Una forma de elefantiasis, conocida como **ingle colgante,** aparece cuando los nódulos que albergan al parásito se localizan en la proximidad de los genitales.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de oncocercosis se establece mediante la demostración de la presencia de las microfilarias en preparaciones de piel tomada de la región infraescapular o glútea. La muestra se obtiene elevando la piel con una aguja y afeitando la capa epidérmica con una cuchilla. La muestra se incuba en solución salina durante varias horas y después se inspecciona con un microscopio de disección para visualizar microfilarias sin vaina (fig. 74.21). En los pacientes con enfermedad ocular, el microorganismo se puede observar también en la cámara anterior con la ayuda de una lámpara de hendidura. Los métodos serológicos que utilizan antígenos recombinantes, junto con análisis que emplean la reacción en cadena de la polimerasa, han sido útiles para detectar el ADN de *Onchocerca* en biopsias cutáneas.



FIG. 74.21 Tinción con Giemsa de una microfilaria de *Onchocerca volvulus* sin cubierta; 300-315 μm de longitud × 5-9 μm de anchura.

Tratamiento, prevención y control

Muchas veces se procede a la extirpación quirúrgica del nódulo encapsulado para eliminar los gusanos adultos y detener la producción de microfilarias (fig. 74.22). Además, se recomienda el tratamiento con ivermectina. Una única dosis oral de ivermectina reduce considerablemente el número de microfilarias en la piel y los ojos, y disminuye la posibilidad de desarrollar un cuadro de oncocercosis incapacitante. En las zonas endémicas se puede repetir la dosis de ivermectina cada 6-12 meses para mantener la supresión de las microfilarias dérmicas y oculares. La supresión de las microfilarias en la piel reduce la transmisión del parásito al vector; así pues, el tratamiento masivo puede representar una estrategia útil para la prevención de la oncocercosis. Actualmente no se dispone de ningún indicio de peso acerca de la adquisición de resistencia a la ivermectina por *O. volvulus;* no obstante, es conveniente considerar la posibilidad de aparición de resistencia cuando se emplee un único fármaco para controlar la parasitosis con dosis variables a lo largo de un período prolongado. Ensayos clínicos realizados en humanos con fármacos frente a *Wolbachia,* como la doxiciclina, han demostrado actividad esterilizante y macrofilaricida. Por tanto, se recomienda la administración de 200 mg/día de doxiciclina durante 6 semanas a los pacientes en los que se desea la mayor actividad macrofilaricida posible y que se han desplazado de las áreas endémicas con transmisión de la enfermedad persistente.

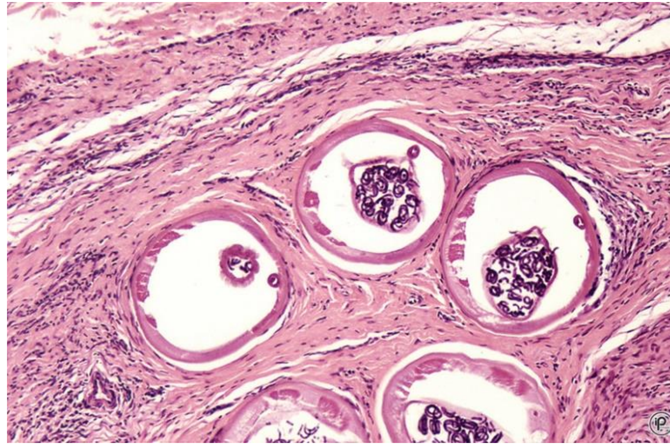


FIG. 74.22 Corte transversal de una hembra adulta de *Onchocerca volvulus* en un nódulo escindido en el que se aprecia la presencia de abundantes microfilarias.

Es esencial la formación acerca de la enfermedad y la transmisión por la mosca negra. La protección frente a las picaduras mediante el uso de prendas protectoras, mosquiteros y repelentes de insectos, así como el diagnóstico y el tratamiento rápidos de las infecciones para prevenir la nueva transmisión, son medidas importantes.

Aunque el control de la reproducción de las moscas negras resulta complicado debido al arrastre de los insecticidas por el agua de los ríos, es posible que algún método de control biológico del vector comporte la disminución de la reproducción de las moscas y la transmisión de la parasitosis.

Dirofilaria immitis

Varias filarias transmitidas por mosquitos infectan a perros, gatos, mapaches y linces en la naturaleza y, en ocasiones, al ser humano. *D. immitis,* el **gusano del corazón del perro,** es notorio por formar una bola con consecuencias mortales en el corazón de los perros. Este nematodo puede infectar también al ser humano, produciendo un nódulo subcutáneo o una **lesión numular** en el pulmón. Solo muy rara vez se han encontrado esos gusanos en el corazón humano.

La lesión numular en el pulmón plantea un problema diagnóstico tanto para el radiólogo como para el cirujano, ya que remeda un tumor maligno que ha de ser eliminado con cirugía. No obstante, ninguna de las pruebas de laboratorio disponibles en la actualidad puede proporcionar un diagnóstico exacto de **dirofilariasis.** La eosinofilia periférica es rara y las características radiográficas resultan insuficientes para distinguir entre dirofilariasis pulmonar y carcinoma broncógeno. Las pruebas serológicas no son suficientemente específicas o sensibles como para evitar la intervención quirúrgica. El diagnóstico definitivo se establece cuando se examina al microscopio la muestra quirúrgica, lo que revela las típicas secciones transversales del parásito.

La transmisión de las infecciones por filarias se puede controlar mediante la lucha contra los mosquitos y el uso profiláctico de ivermectina en los perros.

Dracunculus medinensis

El nombre *Dracunculus medinensis* significa «pequeño dragón de Medina». Se trata de una infección muy antigua que, según algunos autores, correspondería a la «serpiente ardiente» portada por Moisés durante el paso de los israelitas por el mar Rojo.

Fisiología y estructura

D. medinensis no es un gusano filariásico, sino un nematodo tisular con importancia médica en muchas partes del mundo. Estos gusanos tienen un ciclo vital muy simple que requiere agua dulce y un microcrustáceo **(copépodo)** del género *Cyclops* (fig. 74.23). Cuando los copépodos que albergan larvas de *D. medinensis* son ingeridos con el agua por el ser humano y por otros mamíferos, la infección comienza con la liberación de las larvas en el estómago. Las larvas atraviesan la pared del tubo digestivo y migran al

espacio retroperitoneal, donde maduran. No son microfilarias y no aparecen en la sangre ni en otros tejidos. Los machos y las hembras adultos copulan en el retroperitoneo y las hembras fecundadas migran después a los tejidos subcutáneos, generalmente de las extremidades. La presencia de la hembra grávida da lugar a la formación de una vesícula en el tejido del huésped que acaba por ulcerarse. Una vez formada por completo la úlcera, el gusano empuja un asa de útero a través de ella. En contacto con el agua libera las larvas. Estas son ingeridas después por especies de *Cyclops* de agua dulce, donde se convierten en infecciosas para las personas o los animales que consumen agua contaminada por el género *Cyclops*.

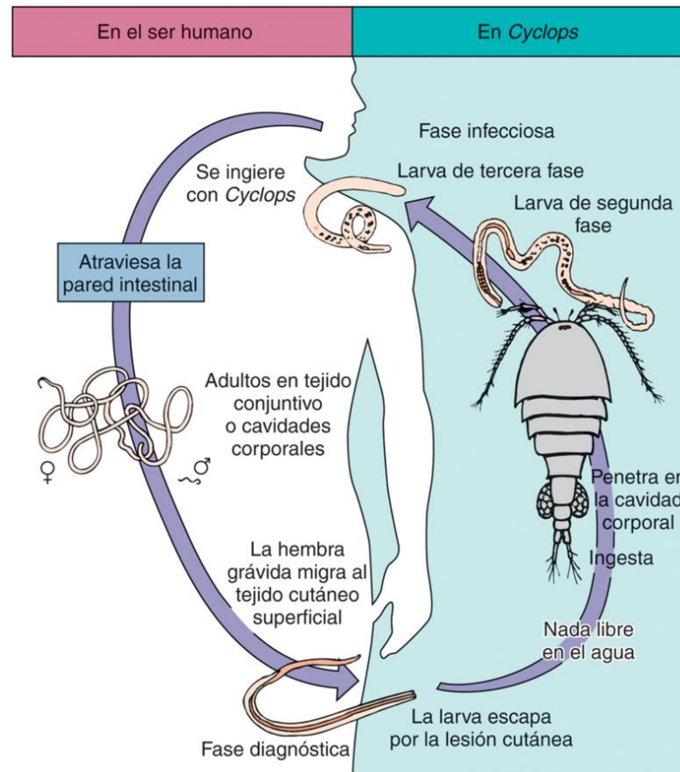


FIG. 74.23 Ciclo vital de *Dracunculus medinensis*.

Epidemiología

D. medinensis se encuentra en muchas partes de Asia y África ecuatorial. La dracunculiasis es una enfermedad parasitaria mutilante al borde de la erradicación, con solamente 19 casos publicados en 2019. La enfermedad suele transmitirse cuando las personas con un acceso nulo o mínimo a fuentes de agua potable tragan agua estancada contaminada con moscas del agua infectadas por el parásito *(Cyclops)* que transportan a las larvas infecciosas.

Un esfuerzo intensivo y continuo de la Organización Mundial de la Salud, los gobiernos locales y numerosas organizaciones humanitarias ha reducido significativamente la incidencia anual de esta enfermedad en más de un 99% durante los últimos años. De los 20 países que eran endémicos para la enfermedad a mediados de la década de 1980, en 2019 ya solo quedan dos: Chad (18 casos) y Angola (1 caso). Las convulsiones políticas y los conflictos bélicos han dificultado los esfuerzos de erradicación. Por otra parte, el reconocimiento de las infecciones caninas, y más recientemente de la transmisión a través del consumo de carne de huéspedes paraténicos (es decir, pescado y ranas), han complicado también enormemente los esfuerzos de erradicación.

Las infecciones en el ser humano se deben generalmente a la ingesta de agua de los llamados **«pozos de escalones»,** donde los individuos permanecen de pie o se bañan, momento en que la hembra del gusano descarga larvas desde las lesiones de brazos, piernas, pies y tobillos para infectar los microorganismos pertenecientes a *Cyclops* presentes en el agua. Los estanques y embalses actúan a veces como fuentes de infección cuando las personas beben agua.

Síndromes clínicos

Los síntomas de la infección no suelen aparecer hasta que la hembra grávida crea la vesícula y la úlcera en la piel para liberar las larvas. Esto suele ocurrir 1 año después de la exposición inicial. En la zona de la úlcera existe eritema y dolor, así como signos de reacción alérgica frente al parásito. También son posibles la formación de abscesos y la infección bacteriana secundaria, que aumentan la destrucción tisular y la reacción inflamatoria, con dolor intenso y necrosis cutánea.

Si el gusano se rompe al intentar extraerlo aumenta la reacción tóxica, mientras que si muere y se calcifica puede dar lugar a la formación de nódulos y a la aparición de una reacción alérgica. Cuando la hembra grávida ha descargado todas sus larvas puede retraerse hacia tejidos más profundos, donde experimenta reabsorción gradual, o simplemente es expulsada al exterior.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en la observación de la úlcera típica y la irrigación de forma abundante con agua para recuperar las larvas del gusano que salen de ella. En ocasiones, el examen radiológico revela la presencia de gusanos en varias partes del cuerpo.

Tratamiento, prevención y control

El antiguo método de enrollar lentamente el gusano sobre un palito se emplea todavía en muchas zonas endémicas (fig. 74.24). La extirpación quirúrgica es un procedimiento práctico y fiable. No se dispone de ningún indicio acerca de un efecto directo de los fármacos quimioterápicos frente a *D. medinensis,* aunque algunos bencimidazoles pueden ejercer un efecto antiinflamatorio y eliminar el parásito o facilitar su extirpación quirúrgica. El tratamiento con mebendazol se ha asociado a una migración aberrante de los gusanos, lo que hace aumentar la probabilidad de que se dirijan a localizaciones anatómicas diferentes de las extremidades inferiores.



FIG. 74.24 Extracción de un gusano de *Dracunculus medinensis* adulto a través de la úlcera enrollándolo lentamente alrededor de un palito. (De Binford, C.H., Conner, D.H., 1976. *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.)

La formación sobre el ciclo vital del gusano y para evitar el contacto con agua contaminada por *Cyclops* es muy importante. Es esencial prohibir el baño y el lavado de ropa en los pozos. En las zonas endémicas se debe hervir el agua antes de consumirla. También son útiles el tratamiento químico del agua y el uso de peces depredadores de *Cyclops.* El diagnóstico y el tratamiento inmediatos de los pacientes infectados limitan igualmente la transmisión. Estas medidas preventivas se han incorporado en un plan global para eliminar la dracunculiasis con enorme éxito.

Bibliografía

Barry M. The tail end of guinea worm—global eradication without a drug or a vaccine. *N Engl J Med.* 2007;356:2561–2564.

Chatterjee S, Nutman TB. Filarial nematodes. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology.* Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:265–272.

Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology.* Fifth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2005.

Gavin PJ, Kazacos KR, Shulman ST. *Baylisascariasis. Clin Microbiol Rev.* 2005;18:703–718.

Gottstein B, et al. Epidemiology, treatment, and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:127–145.

Hotez PJ, et al. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008;118:1311–1321.

Hotez PJ, et al. Hookworm infection. *N Engl J Med.* 2004;351:799–807.

James CE et al. *Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? Trends Parasitol.* 2009;25:328–335.

Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:208–217.

Procop GW, Neafie RC. Less common helminths. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology.* Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Sheorey H, Biggs BA, Ryan N. Nematodes. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology.* Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Tamarozzi F, et al. Onchocerciasis: the role of *Wolbachia* bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:459–468.

Estudio de un caso y preguntas

Un cazador volvió recientemente de una expedición al Polo Norte con un cuadro de tumefacción facial y mialgias en los brazos, el tórax y los muslos. Durante la expedición mató a un oso polar y, como parte del «ritual», se comió un trozo crudo de músculo cardíaco del oso.

1. ¿Cuál es la etiología probable de sus síntomas?

   a. *Ascaris lumbricoides.*
   b. *Strongyloides stercoralis.*
   c. *Ancylostoma duodenale.*
   d. *Trichinella spiralis.*

2. ¿Cómo establecería el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría a este paciente?

75: Trematodos

Un hombre egipcio de 45 años es remitido para evaluación de un cuadro de hematuria y polaquiuria de 2 meses de duración. El paciente había vivido en Oriente Medio la mayor parte de su vida, pero durante el último año residió en Estados Unidos. No refirió problemas renales o urológicos previos. La exploración física no mostró datos de interés. Una muestra de la porción media de la micción mostró hematuria macroscópica.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la hematuria en este paciente?
2. ¿Cuál es el agente etiológico del proceso urológico de este paciente?
3. ¿Cuáles son los factores de riesgo para esta infección?
4. ¿Cuáles son las principales complicaciones de esta infección?
5. ¿Cómo se trata esta enfermedad?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente relevantes

Fasciolopsis buski

Palabras clave

Vegetación acuática, huésped intermediario, caracol, duela intestinal, opérculo, cercarias, metacercarias, huéspedes reservorio.

Biología, virulencia y enfermedad

- Trematodos (duelas): miembros de Platyhelminthes; en general gusanos grandes, carnosos y foliformes.
- *F. buski:* duela intestinal más grande, prevalente e importante; de 1,5 a 3 cm de longitud (raras veces se encuentra en las heces o en muestras obtenidas durante la cirugía).
- Ciclo vital típico de las duelas intestinales.
- La sintomatología de la infección por *F. buski* se relaciona directamente con la cantidad de gusanos en el intestino delgado; incluye inflamación, ulceración y hemorragia mucosas, molestia abdominal y diarrea, obstrucción intestinal, eosinofilia.

Epidemiología

- La distribución depende de la localización del correspondiente caracol huésped; máxima prevalencia en el Sudeste Asiático y el subcontinente indio.
- Cerdos, perros y conejos actúan como huéspedes reservorio en regiones endémicas.

Diagnóstico

- El estudio microscópico de las heces muestra grandes huevos dorados teñidos de bilis con un opérculo en la parte superior.
- Los gusanos adultos se pueden encontrar raras veces en las heces y en las muestras obtenidas durante la cirugía.

Tratamiento, prevención y control

- Fármaco de elección: prazicuantel; la alternativa es la niclosamida.
- La educación sobre el consumo seguro de vegetación acuática infecciosa, el saneamiento adecuado y el control de las heces humanas reducen la incidencia de la enfermedad.
- La población de caracoles se puede eliminar con molusquicidas.
- El control de los reservorios reduce la transmisión de los gusanos.

Esquistosomas y esquistosomiasis

Palabras clave

Caracoles, cáncer vesical, cirrosis, fibrosis en tubo de arcilla, síndrome de Takayama, prurito del nadador.

Biología, virulencia y enfermedad

- Esquistosomiasis (bilharziosis, fiebre de los caracoles): importante infección parasitaria de áreas tropicales, aproximadamente 230 millones de infecciones en todo el mundo.
- Tres esquistosomas (duelas sanguíneas) producen la mayoría de las enfermedades en seres humanos: *Schistosoma mansoni, S. haematobium* y *S. japonicum*.
- Los esquistosomas difieren de otras tenias: sexos masculino y femenino (no hermafrodita), ventosas bucal y ventral, aparato digestivo incompleto.
- Las formas infecciosas son cercarias liberadas por los caracoles y que penetran en la piel.
- La enfermedad se debe principalmente a la respuesta inmunitaria del huésped a los huevos; la importancia clínica se relaciona directamente con el número y la localización de los huevos.
- Manifestaciones clínicas de la infección crónica: hepatoesplenomegalia y cirrosis, varices esofágicas, obstrucción del cuello vesical, carcinoma epidermoide vesical, mielitis transversa y otras formas de afectación del sistema nervioso central.

Epidemiología

- *S. mansoni:* el que tiene una distribución más amplia; endémico en África, Arabia Saudí y Madagascar; también se ha establecido en el hemisferio occidental.
- *S. japonicum* (duela sanguínea oriental): se encuentra solo en China, Japón, Filipinas y la isla de Célebes en Indonesia.
- *S. haematobium:* se da predominantemente en el valle del Nilo y en otras muchas partes de África.
- La infección se contrae por primera vez en la primera infancia; la prevalencia y la intensidad de la infección alcanzan su máximo a los 15-20 años; la intensidad disminuye con la edad.
- Los reservorios incluyen animales domésticos, primates, roedores y marsupiales.
- Enfermedad del progreso económico: el desarrollo de proyectos de regadío en áreas desérticas y tropicales ha llevado a la dispersión de seres humanos y caracoles infectados hacia zonas no afectadas previamente.

Diagnóstico

- Detección de huevos en las heces o la orina del paciente en el estudio microscópico.
- La morfología de los huevos es específica de cada especie: *S. mansoni,* espina lateral prominente; *S. japonicum,* espina menos prominente; *S. haematobium,* espina terminal.
- Se han desarrollado pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos antiesquistosoma específicos; una serología positiva no distingue entre una infección actual y otra previa.
- Las pruebas de imagen son útiles para determinar la extensión de la enfermedad.

Tratamiento, prevención y control

- Tratamiento de elección: prazicuantel.
- Es fundamental un mejor saneamiento, el control de los depósitos fecales humanos y el control de los huéspedes reservorio.

Los trematodos **(duelas)** forman parte de Platyhelminthes y, en general, son gusanos planos carnosos foliformes (fig. 75.1). Suelen estar dotados de dos ventosas musculares: una ventosa oral, que representa el comienzo de un aparato digestivo incompleto, y otra ventral, que representa simplemente un órgano de adherencia. El aparato digestivo consiste en tubos laterales que no se unen, sino que forman una abertura de excreción. La mayoría de los trematodos son **hermafroditas,** tienen órganos reproductores tanto masculinos como femeninos. Los esquistosomas constituyen la única excepción: tienen cuerpos cilíndricos (parecidos a los nematodos) y existen gusanos machos y hembras.



FIG. 75.1 *Fasciolopsis buski* adulta (tamaño real). (De Peters, W., Pasvol, G., 2007. *Atlas of Tropical Medicine and Parasitology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Todos los trematodos requieren huéspedes intermediarios para completar el ciclo vital y, sin excepciones, los primeros huéspedes intermediarios son moluscos (caracoles y almejas). En esos huéspedes tiene lugar un ciclo de reproducción asexual que representa un tipo de propagación de las células germinales. Algunos trematodos necesitan varios huéspedes intermediarios secundarios antes de alcanzar el huésped final y transformarse en parásitos adultos. Esta variación se explica en los apartados de las especies individuales.

Los huevos de los trematodos están equipados con una tapadera en la parte superior de la cáscara, denominada **opérculo,** que se abre para permitir la salida de la larva en busca del caracol huésped adecuado. Los esquistosomas no tienen opérculo; la cáscara del huevo se rompe para liberar la larva. La tabla 75.1 resume las características de los principales trematodos de importancia médica.

Tabla 75.1

Trematodos de importancia médica

Trematodo	Nombre común	Huésped intermediario	Vector biológico	Huésped reservorio
Fasciolopsis buski	Duela intestinal gigante	Caracol	Plantas acuáticas (p. ej., castañas de agua)	Cerdos, perros, conejos, ser humano
Fasciola hepatica	Duela hepática de la oveja	Caracol	Plantas acuáticas (p. ej., berros)	Ovejas, vacas, ser humano
Clonorchis (Opisthorchis) sinensis	Duela hepática china	Caracol, peces de agua dulce	Pescado crudo	Perros, gatos, ser humano
Paragonimus westermani	Duela pulmonar	Caracol, cangrejos o gambas de agua dulce	Cangrejos y gambas crudos	Cerdos, monos, ser humano
Género *Schistosoma*	Duela sanguínea	Caracol	Ninguno	Primates, roedores, animales de compañía, ganado, ser humano

Fasciolopsis buski

Se conocen varios trematodos intestinales, entre ellos *Fasciolopsis buski* (v. fig. 75.1), *Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai, Echinostoma ilocanum* y *Gastrodiscoides hominis. F. buski* es el trematodo intestinal más grande, más frecuente y de más importancia desde el punto de vista médico. Los demás son semejantes a *F. buski* en muchos aspectos (epidemiología, síndromes clínicos, tratamiento) y no se describen en este capítulo. No obstante, es importante que los médicos conozcan la relación que existe entre las distintas clases de trematodos.

Fisiología y estructura

Este trematodo intestinal de gran tamaño tiene un ciclo vital típico (fig. 75.2). El ser humano ingiere la larva enquistada **(metacercaria)** al pelar con sus dientes la cáscara de plantas acuáticas (p. ej., castañas de agua). Las metacercarias se separan de la cáscara y son deglutidas para transformarse en trematodos inmaduros en el interior del duodeno. El trematodo se adhiere a la mucosa del intestino delgado a través de dos ventosas musculares, se transforma en una forma adulta y se autofecunda. La producción de huevos comienza 3 meses después del contagio inicial. Los huevos con opérculo pasan al agua con las heces, se abre el opérculo en la parte superior de la cáscara y se libera la fase larvaria capaz de nadar libremente **(miracidio).** Las glándulas del extremo anterior puntiagudo del miracidio secretan sustancias líticas que permiten la penetración de los tejidos blandos de los caracoles. Una vez en el tejido del caracol, el miracidio atraviesa una serie de fases con propagación asexual de las células germinales. La fase final en el caracol **(cercaria)** es una forma capaz de nadar libremente, enquistarse en la vegetación acuática cuando sale del huésped y convertirse en metacercaria, que constituye la forma infecciosa.

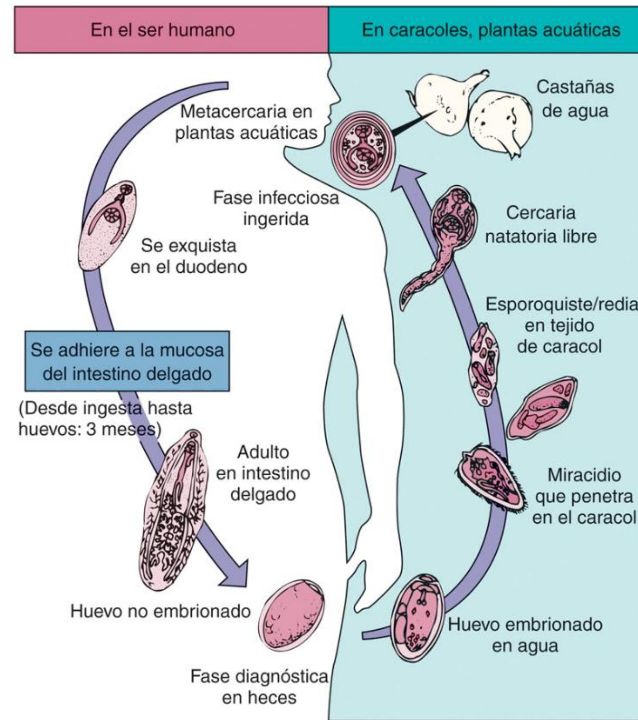


FIG. 75.2 Ciclo vital de *Fasciolopsis buski* (duela intestinal gigante).

Epidemiología

La distribución de *F. buski* depende de la distribución del caracol huésped, por lo que el parásito se encuentra solo en China, Vietnam, Tailandia, ciertas zonas de Indonesia, Malasia e India. Los cerdos, perros y conejos actúan como reservorios en esas áreas endémicas.

Síndromes clínicos

Los síntomas de la infección por *F. buski* guardan relación directa con la carga de gusanos en el intestino delgado. La adherencia de los trematodos a la pared intestinal puede producir inflamación, formación de úlceras y hemorragia. Las infecciones graves provocan molestias abdominales semejantes a las de una úlcera duodenal, así como diarrea. Las deposiciones pueden ser profusas, resulta común un síndrome de hipoabsorción semejante al de la giardiasis y puede producirse obstrucción intestinal. También existe eosinofilia marcada. La infección puede conducir a la muerte, aunque solo en raras ocasiones.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de heces revela los huevos grandes dorados y teñidos de bilis, con un opérculo en la parte superior (fig. 75.3). El tamaño y el aspecto de los huevos de *F. buski* son semejantes a los del trematodo del hígado *Fasciola hepatica,* y habitualmente no se pueden diferenciar. Es raro encontrar parásitos adultos de gran longitud (aproximadamente 1,5-3 cm) (v. fig. 75.1) en las muestras fecales o en las muestras obtenidas durante una intervención quirúrgica. Se ha intentado diseñar una herramienta diagnóstica molecular para distinguir a *F. buski* de otras fasciolas usando secuencias ribosómicas.

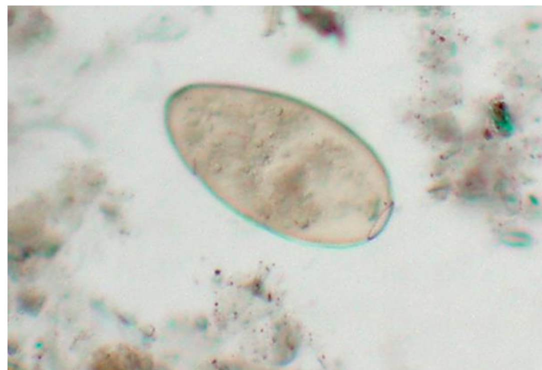


FIG. 75.3 Huevo de *Fasciolopsis buski.* Mide 130-150 μm de longitud × 65-90 μm de ancho y tiene un opérculo delgado en un extremo.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel y la alternativa es el mebendazol. La formación acerca de los riesgos asociados a las plantas acuáticas (sobre todo las castañas de agua), las condiciones sanitarias correctas y el control de las heces procedentes del ser humano reducirán la incidencia de la enfermedad. Además, es posible eliminar la población de caracoles mediante molusquicidas. Los casos de infección se deben tratar en una fase precoz con el fin de minimizar la transmisión. El control de los reservorios comporta igualmente la disminución de la transmisión del gusano.

Fasciola hepatica

Se conocen varios trematodos hepáticos, entre los que figuran *Fasciola hepatica, Clonorchis sinensis, Opisthorchis felineus* y *Dicrocoelium dendriticum*. En este capítulo tan solo se tratarán *F. hepatica* y *C. sinensis,* aunque a veces se encuentran huevos de otros trematodos en las heces de pacientes de otras áreas geográficas.

Fisiología y estructura

Conocido comúnmente como **duela hepática de la oveja,** *F. hepatica* es un parásito de los herbívoros (en particular ovejas y vacas) y del ser humano. Su ciclo vital (fig. 75.4) es parecido al de *F. buski* y la infección en el ser humano se debe a la ingesta de berros que albergan las metacercarias enquistadas. Las larvas migran después a través de la pared duodenal, atraviesan la cavidad peritoneal, penetran en la cápsula del hígado, pasan a través del parénquima hepático y entran en los conductos biliares para convertirse en gusanos adultos. Aproximadamente 3 o 4 meses después del contagio, los trematodos adultos comienzan a producir huevos operculados de aspecto idéntico a los de *F. buski* en el examen de heces.

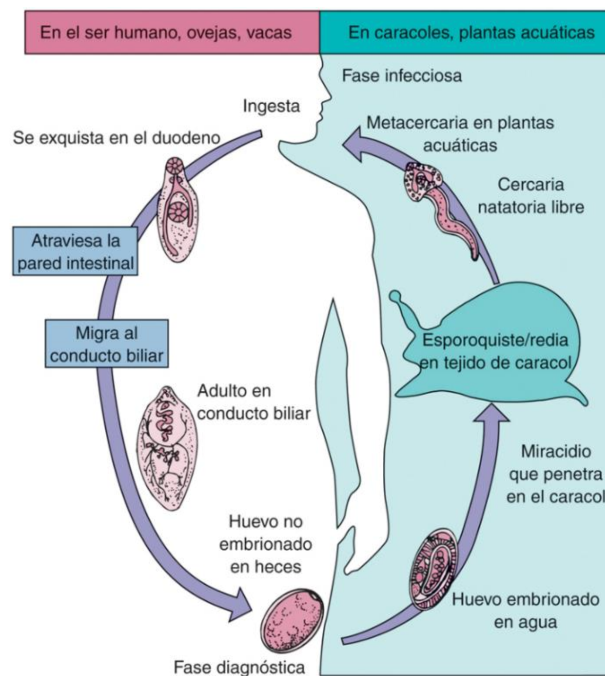


FIG. 75.4 Ciclo vital de *Fasciola hepatica* (duela hepática de la oveja).

Epidemiología

Se han descrito infecciones en zonas con ganadería ovina de todo el mundo en las que vive el caracol que actúa como huésped intermediario. Estas zonas incluyen Australia, China, Bolivia, Perú y otros muchos países latinoamericanos. Los brotes epidémicos guardan relación directa con el consumo de berros contaminados en zonas donde hay herbívoros infectados. La infección humana es infrecuente en Estados Unidos, pero se han descrito varios casos bien documentados en viajeros procedentes de áreas endémicas.

Síndromes clínicos

La migración de las larvas a través del hígado produce irritación del órgano, con hipersensibilidad y hepatomegalia (caso clínico 75.1). Suele observarse dolor en el cuadrante superior derecho, escalofríos y fiebre con eosinofilia marcada. Cuando los gusanos se establecen en los conductos biliares, la irritación mecánica y las secreciones tóxicas producen hepatitis, hiperplasia del epitelio y obstrucción biliar. Algunos parásitos atraviesan las áreas erosionadas de los conductos e invaden el hígado para producir focos necróticos conocidos como **«carcoma hepática».** En las infecciones graves es posible la invasión secundaria por bacterias y resulta común la cirrosis portal.

Caso clínico 75.1 Fascioliasis

Echenique-Elizondo y cols. (*JOP* 6:36-39, 2005) describieron un caso de pancreatitis aguda por la duela hepática *Fasciola hepatica*. La paciente tenía 31 años y fue ingresada en el hospital por náuseas y dolor abdominal alto de aparición súbita. Era una mujer sana y no refería antecedentes de consumo de drogas o alcohol, cálculos en la vesícula ni traumatismos o cirugías abdominales. A la exploración física mostraba un dolor importante en la región epigástrica con tonos intestinales hipoactivos. La bioquímica sérica mostró aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa, fosfolipasa pancreática A2 y elastasa). Tenía leucocitosis y aumento de fosfatasa alcalina y bilirrubina. El nitrógeno ureico en sangre, la creatinina, la lactato deshidrogenasa y el calcio eran todos normales. La ecografía y la tomografía computarizada abdominales mostraron un aumento difuso del páncreas, y en la colangiografía se observó dilatación con numerosos defectos de repleción en el colédoco. Se realizó una esfinterotomía endoscópica y se extrajeron numerosas duelas de gran tamaño, que se reconocieron como *F. hepatica*. La paciente recibió tratamiento con una dosis oral única de triclabendazol (10 mg/kg). El seguimiento mostró una bioquímica normal sin datos de enfermedad a los 2 años de la intervención.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de heces revela la presencia de huevos operculados indistinguibles de los de *F. buski* (v. fig. 75.3). La falta de identificación exacta plantea un problema terapéutico, ya que el tratamiento no es igual para las dos infecciones. Mientras que *F. buski* responde al prazicuantel, *F. hepatica* es resistente. El estudio de la bilis del paciente permite distinguir entre los dos parásitos; los huevos de *F. hepatica* están también presentes en la bilis, mientras que los de *F. buski* solo se encuentran en el intestino delgado. Es posible encontrar huevos en las muestras de heces de personas que han ingerido hígado de oveja o de vaca infectado. Este resultado falso positivo queda aclarado al repetir el examen después de indicar al paciente que no coma hígado durante unos días. El diagnóstico serológico es muy valioso en esta enfermedad, ya que el período previo a que la enfermedad se evidencie es muy largo. Las pruebas inmunológicas, y particularmente el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA), basado en antígenos excretores/secretores del parásito, antígenos de cisteína proteasa o de tipo saposina, muestran una sensibilidad y una especificidad altas. La detección de antígenos del parásito en las heces resulta de utilidad para distinguir entre infecciones presentes y antiguas. El diagnóstico molecular, y sobre todo las pruebas basadas en la amplificación mediada por bucles (LAMP) para la detección de ácido nucleico del parásito en las heces, son alternativas prometedoras.

Tratamiento, prevención y control

A diferencia de *F. buski, F. hepatica* responde poco al prazicuantel. Se ha mostrado efectivo el tratamiento con un compuesto de bencimidazol, el triclabendazol. Las medidas preventivas son similares a las empleadas para *F. buski;* sobre todo evitar la ingesta de berros y otras plantas acuáticas crudas en áreas frecuentadas por ovejas y vacas.

Clonorchis sinensis

Fisiología y estructura

Este trematodo, conocido también como *Opistorchis sinensis* en la literatura antigua, se denomina comúnmente **duela hepática china.** La figura 75.5 refleja su ciclo vital, en el que participan dos huéspedes intermediarios. El ciclo de *C. sinensis* difiere de otros trematodos en que los huevos son ingeridos por el caracol y la reproducción comienza en los tejidos blandos del molusco. El parásito requiere también un segundo huésped, como un pez de agua dulce, en el que las cercarias se enquistan y se transforman en metacercarias infecciosas. Cuando un individuo ingiere peces de agua dulce crudos que albergan metacercarias, los trematodos se desarrollan primero en el duodeno y después migran a los conductos biliares, donde se convierten en parásitos adultos. El trematodo adulto experimenta autofecundación y comienza a producir huevos. *C. sinensis* puede sobrevivir en las vías biliares hasta 50 años y producir aproximadamente 2.000 huevos diarios. Estos huevos se eliminan con las heces y son ingeridos por caracoles, con lo que se reinicia el ciclo.

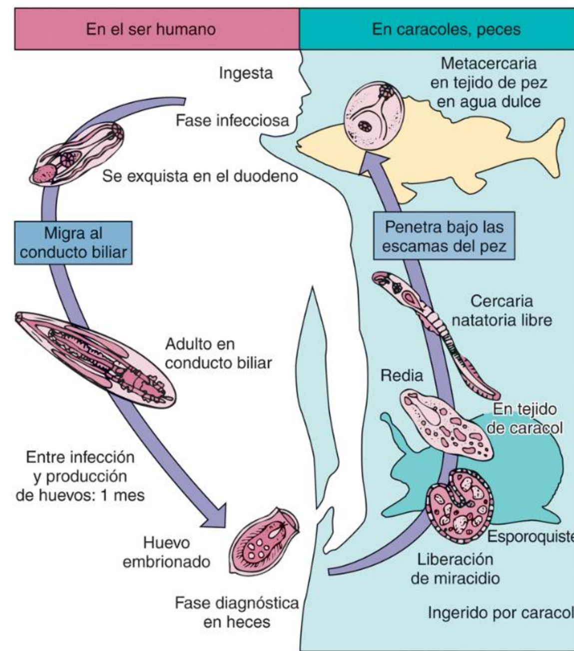


FIG. 75.5 Ciclo vital de *Clonorchis sinensis* (duela hepática china).

Epidemiología

C. sinensis se distribuye por China, Japón, Corea y Vietnam, donde se estima que infecta a unos 19 millones de personas. La infección es una de las más frecuentes entre los refugiados asiáticos y está causada por el consumo de peces de agua dulce crudos, en escabeche, ahumados o secos que albergan metacercarias viables. Los perros, los gatos y los mamíferos que se alimentan de peces actúan también como reservorios.

Síndromes clínicos

La infección humana suele ser leve y asintomática (caso clínico 75.2). La infestación grave con muchos trematodos en los conductos biliares provoca fiebre, diarrea, dolor epigástrico, hepatomegalia, anorexia y a veces ictericia. Puede producirse obstrucción de las vías biliares y la infección crónica puede conducir al desarrollo de un adenocarcinoma de los conductos biliares. La invasión de la vesícula biliar provoca a veces colecistitis, colelitiasis y alteración de la función hepática, así como abscesos en el hígado.

Caso clínico 75.2 Colangitis por *Clonorchis (Opisthorchis) sinensis*

Stunell y cols. (*Eur Radiol* 16:2612-2614, 2006) describieron el caso de una mujer asiática de 34 años que consultó en urgencias de un hospital local por dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, fiebre y escalofríos de 2 días de evolución. Había emigrado de Asia a Irlanda 18 meses antes y refería dolor abdominal alto intermitente desde hacía 3 años. A la exploración parecía gravemente enferma y estaba sudorosa al tacto. La mujer tenía fiebre, taquicardia y una ligera ictericia en las escleróticas. El abdomen era doloroso con defensa en el cuadrante superior derecho. Las pruebas de laboratorio convencionales demostraron leucocitosis importante con alteraciones de las pruebas de función hepática de patrón obstructivo. La tomografía computarizada abdominal con contraste mostró múltiples opacidades ovoides dentro de los conductos biliares intrahepáticos dilatados en el lóbulo hepático derecho. El resto del parénquima parecía normal. Tras estabilizar a la paciente se realizó una CPRE para descomprimir la vía biliar. En la CPRE se observaron dilataciones intrahepáticas y extrahepáticas de la vía biliar con múltiples defectos de repleción y estenosis. Se envió una muestra de heces para análisis y en ella se confirmó la presencia de huevos y formas adultas de *Clonorchis (Opisthorchis) sinensis*. La paciente se recuperó con tratamiento médico (prazicuantel) y las heces fueron negativas a los 30 días del tratamiento. Este caso, al igual que el caso clínico 75.1, ilustra las diversas complicaciones que pueden generar las infestaciones por duelas hepáticas. El prazicuantel es el fármaco de elección para el tratamiento de los trematodos hepáticos orientales *(O. sinensis)*, mientras que la fascioliasis se trata con triclabendazol, lo que confirma la gran importancia de la historia epidemiológica y la identificación de la duela.

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se establece al observar huevos característicos en las heces. Los huevos miden 27-35 × 12-19 µm y se caracterizan por la presencia de un opérculo bien definido con una zona prominente y una diminuta protuberancia en el polo posterior **(abopercular)** (fig. 75.6). En las infecciones leves puede ser necesario repetir los exámenes de heces o realizar un aspirado duodenal. La infección sintomática aguda suele cursar con eosinofilia y aumento de la fosfatasa alcalina sérica. Los procedimientos radiológicos pueden detectar alteraciones de las vías biliares. Se ha desarrollado un coproantígeno de ELISA que ha mostrado una sensibilidad y una especificidad altas, mientras que los análisis de ELISA para los anticuerpos circulantes muestran una sensibilidad alta, pero una especificidad baja. Se han diseñado plataformas de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) que detectan y distinguen entre zoonosis transportadas por peces causadas por opistórquidos y miembros relacionados con la familia Heterophyidae basándose en secuencias mitocondriales y ribosómicas.



FIG. 75.6 Huevo de *Clonorchis sinensis (flecha)*. Los huevos ovalados son pequeños (27-35 µm de largo × 12-19 µm de ancho) y tienen una cáscara gruesa de color amarillo-pardo, con un opérculo prominente en un extremo y una pequeña protuberancia en el otro. (De CDC Public Health Image Library.)

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel. La prevención consiste en evitar el consumo de pescado crudo y aplicar medidas higiénicas adecuadas, como la eliminación correcta de las heces de las personas y de los perros y gatos en lugares protegidos de forma que no puedan contaminar las aguas donde residen los caracoles y peces que actúan como huéspedes intermediarios.

Paragonimus westermani

Fisiología y estructura

P. westermani, conocido comúnmente como **duela pulmonar,** es una de las especies del género *Paragonimus* que infecta al ser humano y a muchos animales. La figura 75.7 muestra el ciclo vital desde el estadio de huevo al caracol y a la metacercaria infecciosa. La fase infecciosa se desarrolla en un segundo huésped intermediario: los músculos y el intestino de cangrejos y gambas de agua dulce. Una vez dentro del individuo que ha ingerido carne infectada, las larvas nacen en el estómago y migran a través de la pared intestinal, la cavidad abdominal, el diafragma y, por último, la cavidad pleural. Los gusanos adultos residen en los pulmones y producen huevos que son liberados a través de los bronquiolos rotos y aparecen en el esputo o, cuando son deglutidos, en las heces.

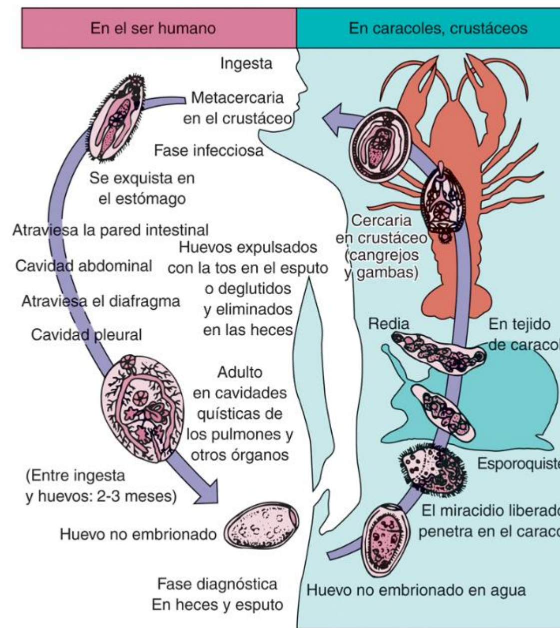


FIG. 75.7 Ciclo vital de *Paragonimus westermani* (duela pulmonar oriental).

Epidemiología

La paragonimiasis existe en diversas regiones de Asia, África y Latinoamérica. Puede observarse en refugiados que proceden del Sudeste Asiático. La prevalencia de la infección por este trematodo guarda relación directa con el consumo de cangrejos y gambas de agua dulce crudos. Se estima que esta duela pulmonar infecta a unos 3 millones de individuos. Hasta el 1% de todos los inmigrantes indochinos de Estados Unidos están infectados por *P. westermani*. Actúan como reservorios una amplia variedad de animales en las regiones costeras (p. ej., jabalíes, cerdos y monos) y algunas infecciones humanas tienen su origen en la ingesta de carne infectada con larvas migratorias. En Estados Unidos, la enfermedad endémica se suele deber a una especie relacionada, *Paragonimus kellicotti*, que se encuentra en cangrejos y gambas del este y el medio oeste.

Síndromes clínicos

Las manifestaciones clínicas de la paragonimiasis se pueden deber a la migración de las larvas por los tejidos o a los parásitos adultos que residen en los pulmones o en otros órganos ectópicos (caso clínico 75.3). El comienzo de la enfermedad coincide con la migración de las larvas y se caracteriza por fiebre, escalofríos y eosinofilia marcada. Los trematodos adultos de los pulmones producen primero una reacción inflamatoria con fiebre, tos y expectoración. A medida que progresa la destrucción del tejido pulmonar se forma una cavidad alrededor de los gusanos, el esputo contiene sangre y huevos (expectoración herrumbrosa) y el paciente presenta un dolor torácico grave. La cavidad resultante se puede infectar de forma secundaria por bacterias. Puede producirse disnea, bronquitis crónica, bronquiectasias y derrame pleural. La infección crónica conduce a fibrosis pulmonar. La localización de las larvas, los adultos y los huevos en sitios ectópicos puede provocar síntomas clínicos intensos que dependen de la zona orgánica afectada. La migración de las larvas puede originar invasión de la médula espinal y el cerebro y ocasionar un cuadro neurológico grave (alteraciones visuales, paresias y convulsiones) conocido como **paragonimiasis cerebral.** La migración y la infección pueden afectar también a los tejidos subcutáneos, la cavidad abdominal y el hígado.

Caso clínico 75.3 Paragonimiasis

Singh y cols. (*Indian J Med Microbiol* 23:131-134, 2005) describieron un caso de paragonimiasis pleuropulmonar que remeda una tuberculosis pulmonar. El paciente era un hombre de 21 años que fue ingresado en el hospital por disnea progresiva de 1 mes de evolución asociada a cefalea, fiebre, tos con hemoptisis leve, fatiga, dolor pleurítico, anorexia y pérdida de peso. Había recibido tratamiento tuberculostático durante 6 meses sin mejoría clínica. Dos meses antes del ingreso y tras la ingesta de tres cangrejos crudos sufrió diarrea acuosa durante 3 días. En el momento del ingreso, el paciente estaba caquéctico, pero no tenía fiebre. Se encontró una matidez bilateral a la percusión pulmonar con ausencia de murmullo vesicular en los dos tercios inferiores del tórax. Se demostró una anemia y se encontraron acropaquias sin adenopatías, cianosis o ictericia. La radiografía de tórax mostró derrames pleurales bilaterales, que se confirmaron también con la tomografía computarizada. La toracocentesis bajo control ecográfico del pulmón derecho extrajo 200 ml de líquido amarillento. Este líquido era un exudado y contenía 2.700 leucocitos/ml, con el 91% de eosinófilos. La tinción con Gram del líquido fue negativa; también lo fue el cultivo para bacterias y hongos. Las extensiones de esputo revelaron unos huevos amarillentos con opérculo compatibles con una infección por *Paragonimus westermani*. El paciente recibió tratamiento con prazicuantel durante 3 días y respondió bien. El derrame pleural derecho no se reprodujo tras la toracocentesis y el tratamiento con prazicuantel. Este caso demuestra la importancia de establecer el diagnóstico etiológico en un proceso pleuropulmonar para distinguir la paragonimiasis de la tuberculosis en regiones en las que ambos procesos infecciosos son endémicos.

Diagnóstico de laboratorio

El examen del esputo y las heces muestra los huevos operculados de color dorado-pardo (fig. 75.8). Si existe derrame pleural, debe examinarse en busca de huevos. Las radiografías de tórax a menudo revelan la presencia de infiltrados, quistes nodulares y derrame pleural. Es frecuente la eosinofilia marcada. En los laboratorios de referencia se dispone de pruebas serológicas que pueden ser útiles sobre todo en los casos de afectación extrapulmonar (p. ej., sistema nervioso central). Se han evaluado una serie de NAAT para el diagnóstico de especies de *Paragonimus*, incluidas la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional, la PCR en tiempo real y la LAMP.



FIG. 75.8 Huevo de *Paragonimus westermani*. Estos huevos ovalados grandes (80-120 µm de largo × 45-70 µm de ancho) tienen una cáscara gruesa de color amarillo pardo y un opérculo bien definido. (De CDC Public Health Image Library.)

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel; como alternativa se emplea triclabendazol. La formación acerca del riesgo asociado al consumo de cangrejos y gambas de agua dulce crudos, así como la carne de animales que se encuentran en áreas endémicas, reviste una gran importancia. La preparación de los cangrejos y gambas en escabeche o mediante maceración en vino no destruye las metacercarias infecciosas. La idoneidad de los saneamientos y el control de la eliminación de las heces humanas es esencial.

Esquistosomas

La esquistosomiasis es una parasitosis importante de las áreas tropicales que afecta a unos 230 millones de personas en todo el mundo. Los esquistosomas que producen con más frecuencia infección en el ser humano son *Schistosoma mansoni, S. japonicum* y *S. haematobium*. Los tres provocan **esquistosomiasis,** enfermedad también conocida como **bilharziosis** o **«fiebre de los caracoles».** Como ya se ha comentado, los esquistosomas difieren de otros trematodos en que no son hermafroditas (existen individuos machos y hembras) y en que sus huevos no tienen opérculos. Además, son parásitos intravasculares obligados que no se encuentran en cavidades, conductos ni otros tejidos. La forma infecciosa es la **cercaria** liberada por los caracoles y es capaz de atravesar la piel intacta; se diferencia de los otros trematodos en que no se ingiere con las plantas, los peces o los crustáceos.

La figura 75.9 muestra el ciclo vital de los diferentes esquistosomas. Comienza con la cercaria ciliada, que nada en el agua dulce y atraviesa la piel intacta, penetra en la circulación y madura en los vasos portales intrahepáticos (*S. mansoni* y *S. japonicum*) o en los plexos y las venas de la vejiga, la próstata, el recto y el útero *(S. haematobium)*. La hembra adulta tiene un cuerpo cilíndrico fino y largo, mientras que el macho es más corto y de forma aplanada, aunque puede parecer cilíndrico (fig. 75.10). El aspecto cilíndrico se debe a los pliegues en los lados del cuerpo que producen un surco, el canal ginecóforo, donde reside la hembra para ser fecundada. Ambos sexos poseen ventosas orales y ventrales y un aparato digestivo incompleto, típico de los trematodos.

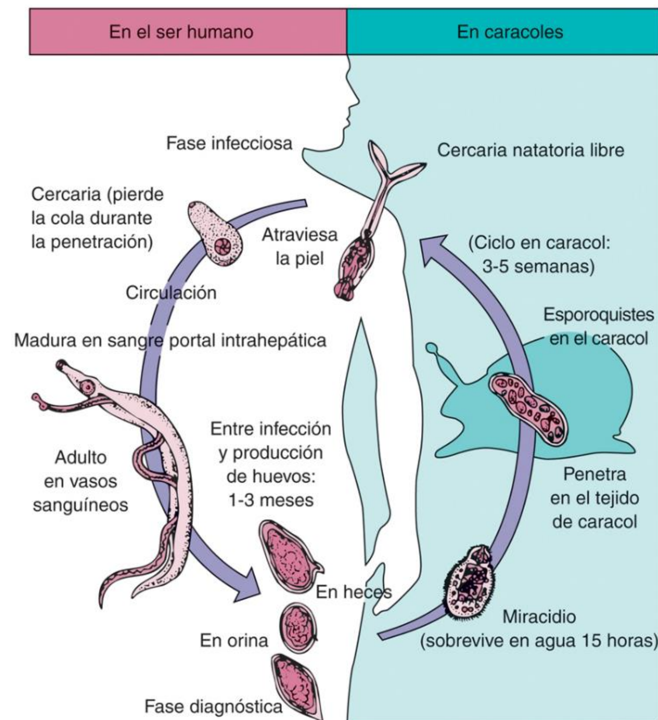


FIG. 75.9 Ciclo vital de los esquistosomas.



FIG. 75.10 Macho y hembra vivos de *Schistosoma mansoni*. La hembra más delgada *(derecha)* suele observarse en el canal ginecóforo del macho *(izquierda)* (×14). (De Peters, W., Pasvol, G., 2007. *Atlas of Tropical Medicine and Parasitology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA; por cortesía del Professor R.E. Howells.)

Durante el desarrollo en la circulación portal, los parásitos elaboran una defensa notable frente al ataque del huésped. Se recubren de sustancia que el huésped reconoce como propia; como consecuencia, existe poca respuesta protectora frente a la presencia de los gusanos en los vasos sanguíneos. Este mecanismo defensivo explica el carácter crónico de las infecciones, que pueden durar de 20 a 30 años o más.

Tras el desarrollo en la circulación portal, los machos y las hembras adultos se emparejan y migran a sus residencias finales, donde comienza la fecundación y la producción de huevos. *S. mansoni* y *S. japonicum* se encuentran en las venas mesentéricas y producen la esquistosomiasis intestinal; *S. haematobium* reside en las venas alrededor de la vejiga urinaria y produce la esquistosomiasis vesical. Cuando alcanzan las vénulas submucosas de sus localizaciones respectivas, las hembras comienzan la puesta de huevos, que puede continuar a un ritmo de 300 a 3.000 huevos diarios durante 4 a 35 años. Aunque la respuesta inflamatoria del huésped frente a los parásitos adultos es mínima, los huevos provocan inflamación intensa, con infiltrados de células mononucleares y polinucleares y formación de microabscesos. Además, las larvas existentes dentro de los huevos producen enzimas que contribuyen a la destrucción tisular y permiten que los huevos pasen a través de la mucosa hasta la luz del intestino y la vejiga, desde donde son expulsados hacia el exterior con las heces y la orina, respectivamente.

Los huevos hacen eclosión con rapidez al contacto con agua dulce con el propósito de liberar **miracidios** móviles. Los miracidios invaden después el caracol, que actúa como huésped, donde se transforman en miles de cercarias infecciosas. Las cercarias, capaces de nadar libremente, son liberadas en el agua, desde donde pueden infectar inmediatamente al ser humano y otros mamíferos.

La infección por las tres especies de esquistosomas humanos es semejante en el sentido de que el cuadro clínico se debe sobre todo a la respuesta inmune del huésped frente a los huevos. Sin embargo, los primeros signos y síntomas están causados por la penetración de las cercarias a través de la piel. La hipersensibilidad inmediata y tardía frente a los antígenos del parásito provoca un exantema cutáneo papuloso muy pruriginoso.

El comienzo de la puesta de huevos conduce a un complejo sintomático conocido como **síndrome de Katayama,** caracterizado por fiebre, escalofríos, tos, urticaria, artralgias, adenopatías, esplenomegalia y dolor abdominal. En los casos típicos, este síndrome aparece de 1 a 2 meses después del contagio y puede persistir durante 3 meses o más. Se atribuye a la liberación masiva de antígenos del parásito con la consiguiente formación de inmunocomplejos. Entre las anomalías analíticas asociadas se incluyen leucocitosis, eosinofilia y gammapatía policlonal.

La fase más crónica y significativa de la esquistosomiasis se debe a la presencia de huevos en varios tejidos, con formación de granulomas y fibrosis secundarios. Los huevos retenidos inducen inflamación y fibrosis extensas, cuyo significado clínico guarda relación directa con la localización y el número de huevos.

Debido a las diferencias en algunos aspectos de la enfermedad y la epidemiología, se describirán las tres especies por separado.

Schistosoma mansoni

Fisiología y estructura

S. mansoni suele residir en las ramas pequeñas de la vena mesentérica inferior, cerca del colon distal. Las especies del género *Schistosoma* se pueden diferenciar por la morfología característica de sus huevos (figs. 75.11 a 75.13). Los de *S. mansoni* son ovalados, presentan una **espina lateral punzante** y miden 115-175 × 45-70 µm (v. fig. 75.11).



FIG. 75.11 Huevo de *Schistosoma mansoni*. Estos huevos miden 115-175 µm de largo × 45-70 µm de ancho, contienen un miracidio y están rodeados por una cáscara fina con una espina lateral prominente.

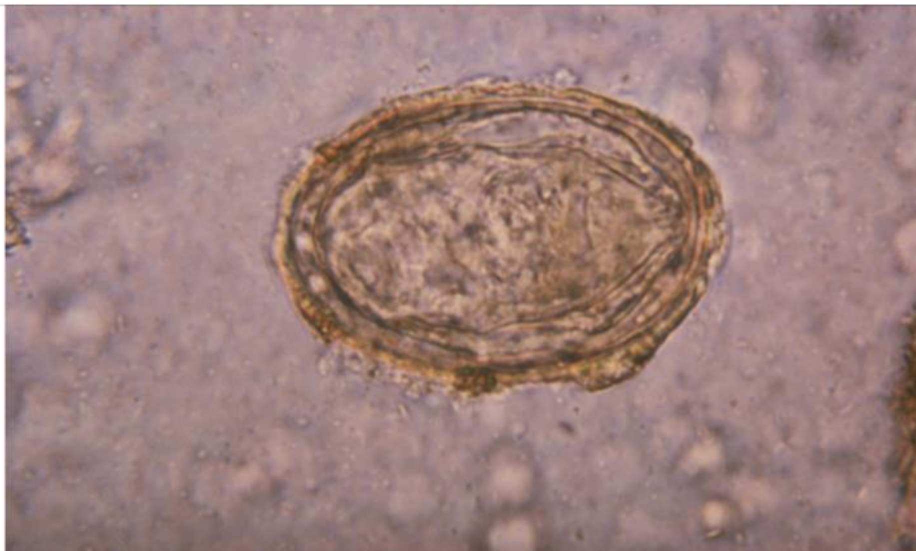


FIG. 75.12 Huevo de *Schistosoma japonicum*. Estos huevos son más pequeños que los de *Schistosoma mansoni* (70-100 µm de largo × 55-65 µm de ancho) y tienen una espina apenas visible. (De CDC Public Health Image Library.)

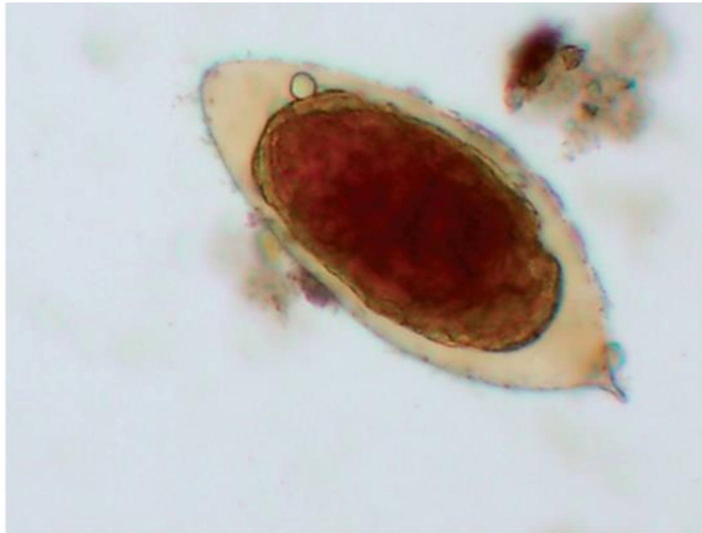


FIG. 75.13 Huevo de *Schistosoma haematobium*. Estos huevos tienen un tamaño semejante a los de *Schistosoma mansoni*, pero se diferencian por la presencia de una espina terminal en vez de lateral.

Epidemiología

La distribución geográfica de las diversas especies de *Schistosoma* depende de la disponibilidad de un caracol que actúe como huésped adecuado. *S. mansoni* es la especie más diseminada y tiene carácter endémico en África, Arabia Saudí y Madagascar; también en el hemisferio occidental, sobre todo en Brasil, Surinam, Venezuela, ciertas zonas de las Antillas y Puerto Rico. En Estados Unidos se dan casos procedentes de estas regiones. En todas estas áreas existen también reservorios, fundamentalmente primates, marsupiales y roedores. La esquistosomiasis se puede considerar una enfermedad del progreso económico: los proyectos de regadíos masivos en áreas desérticas y tropicales han provocado la dispersión de las personas y los caracoles infectados hacia zonas previamente no afectadas.

Síndromes clínicos

Como se ha señalado anteriormente, la penetración de las cercarias a través de la piel intacta puede causar una dermatitis con reacción alérgica, prurito y edema (caso clínico 75.4). La presencia de gusanos que han migrado a los pulmones suele causar tos; cuando los parásitos llegan al hígado pueden inducir hepatitis.

Caso clínico 75.4 Esquistosomiasis

Ferrari (*Medicine [Baltimore]* 78:175.190, 1999) describió un caso de esquistosomiasis neurológica por *Schistosoma mansoni* en un hombre de 18 años de origen brasileño. El paciente fue ingresado en el hospital por una paraplejía de reciente aparición; estaba bien de salud hasta 33 días antes del ingreso, momento en el que notó la aparición de una lumbalgia progresiva con irradiación a los miembros inferiores. Durante este período fue valorado tres veces en otro centro hospitalario, en el que las radiografías de la columna torácica baja, lumbar y sacra eran normales. Se le administraron antiinflamatorios, pero solo aliviaron los síntomas de forma transitoria. A las 4 semanas de empezar el dolor, la enfermedad progresó de forma aguda con aparición de impotencia sexual, retención fecal y urinaria y paraparesia que progresó a una tetraplejía. En aquel momento, el dolor desapareció y el paciente sufrió una notable alteración de la sensibilidad en los miembros inferiores. Al ingresar en el hospital, el paciente refería antecedentes de infección por esquistosomas. La exploración neurológica mostró una paraplejía flácida, una marcada pérdida de sensibilidad y ausencia de los reflejos superficiales y profundos desde T11 hacia abajo. El LCR contenía 84 leucocitos/mm^3 (98% de linfocitos, 2% de eosinófilos) y un eritrocito, 82 mg/dl de proteínas totales y 61 mg/dl de glucosa. La mielografía, la mielografía por tomografía computarizada y la resonancia magnética mostraron un ligero ensanchamiento del cono. El diagnóstico de neuroesquistosomiasis se confirmó mediante la demostración de huevos muertos y viables de *S. mansoni* en la biopsia de la mucosa rectal. La concentración de IgG frente al antígeno soluble del huevo de *S. mansoni* en el LCR medida con el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas fue de 1,53 µg/ml. El paciente fue tratado con prednisona y prazicuantel. A pesar del tratamiento su situación no había mejorado nada en la revisión a los 7 meses. *S. mansoni* es la causa más frecuente de MRE en todo el mundo. La MRE es una de las formas más graves de esquistosomiasis y su pronóstico depende en gran medida del diagnóstico y el tratamiento precoces.

LCR, líquido cefalorraquídeo; *MRE,* mielorradiculopatía por esquistosomas.

Las infecciones por *S. mansoni* pueden causar anomalías hepáticas e intestinales. Cuando los trematodos se alojan en los vasos mesentéricos y comienzan a poner huevos puede aparecer fiebre, malestar general, dolor abdominal e hipersensibilidad del hígado. El depósito de huevos en la mucosa intestinal produce inflamación y engrosamiento de la pared del intestino, con dolor abdominal, diarrea y sangre en las heces. Los huevos pueden ser transportados a través de la vena porta hasta el hígado, donde la inflamación conduce a fibrosis periportal y, en último término, a hipertensión portal con las manifestaciones clínicas típicas.

La infección crónica por *S. mansoni* cursa con hepatoesplenomegalia drástica y acumulación de líquido ascítico en la cavidad peritoneal. En el examen macroscópico, el hígado aparece tachonado de granulomas blancos (seudotuberculomas). Aunque los huevos de *S. mansoni* se localizan sobre todo en el intestino, pueden aparecer también en la médula espinal, los pulmones y otros sitios. En todas esas zonas provocan un proceso fibroso semejante. La presencia de huevos en la médula espinal y el cerebro puede causar trastornos neurológicos graves. En la esquistosomiasis fatal por *S. mansoni*, la reacción fibrosa frente a los huevos presentes en el hígado envuelve la vena porta en una capa gruesa visible a simple vista **(«fibrosis en tubo de arcilla»).**

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de esquistosomiasis se suele establecer mediante la visualización de los huevos característicos en las muestras fecales. El examen de las heces revela la presencia de grandes huevos dorados con una espina lateral puntiaguda (v. fig. 75.11). En caso de infección leve puede ser necesario utilizar técnicas de concentración. La biopsia rectal es útil también para visualizar las filas de huevos depositados por los gusanos en los vasos del recto. La cuantificación del número de huevos presentes en las heces tiene valor para estimar la gravedad de la infección y efectuar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. Se dispone de pruebas serológicas, pero solo suelen usarse para fines epidemiológicos. El desarrollo de pruebas novedosas para las que se usan antígenos específicos de fase quizá permita distinguir entre enfermedad activa e inactiva y, por tanto, ofrezca mayor utilidad clínica. Dos antígenos detectados en la orina de pacientes con esquistosomiasis, los antígenos anódico y catódico circulantes (CAA y CCA), se han dirigido hacia el diagnóstico ambulatorio de la esquistosomiasis, y en particular para la infección por *S. mansoni*. Existe en el mercado un equipo de flujo lateral para la detección del CCA que se ha empleado ampliamente en estudios realizados en África y Brasil, aunque no cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense. Ha habido cierto interés en el uso de las NAAT para la detección de ácido ribonucleico de esquistosomas libres de células en muestras de plasma, sangre, saliva y orina. Las pruebas moleculares son muy sensibles y son idóneas para estudios epidemiológicos en contextos con una intensidad baja, pero los costes relativos de los equipos y de los reactivos siguen siendo un problema para el diagnóstico ambulatorio con herramientas moleculares.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel; como alternativa se emplea la oxamniquina. El tratamiento antihelmíntico puede poner fin a la puesta de huevos, pero no modifica las lesiones causadas por los huevos ya depositados en los tejidos. La **dermatitis esquistosomiásica** y el síndrome de Katayama se pueden tratar con antihistamínicos y corticoides. Es esencial la formación sobre el ciclo vital de estos parásitos, así como el control de los caracoles con molusquicidas. La mejora de las condiciones sanitarias y el control de las heces del ser humano tienen gran importancia. Desafortunadamente, el tratamiento con prazicuantel proporciona tasas de curación bajas en algunas regiones, por lo que el espectro de resistencias a este importante fármaco está aumentando. La adición de arteméter, un antipalúdico, combinado con prazicuantel tiene mayor actividad frente a *S. mansoni* y *S. haematobium*. Al contrario del prazicuantel, el arteméter actúa frente a las formas juveniles de esquistosomas en el huésped y se puede utilizar como fármaco quimioprofiláctico. Se están realizando ensayos con vacunas, aunque todavía no se ha identificado el antígeno ideal sobre el que actuar.

Schistosoma japonicum

Fisiología y estructura

S. japonicum reside en las ramas de la vena mesentérica superior alrededor del intestino delgado y en los vasos mesentéricos inferiores. Los huevos son más pequeños, casi esféricos, y poseen una **espina diminuta** (v. fig. 75.12). Se producen en mayor número que los de *S. mansoni* y *S. haematobium*. Debido a su tamaño, forma y número, su diseminación por el cuerpo es más extensa (hígado, pulmones, cerebro), y la infección por unos gusanos adultos de la especie *S. japonicum* puede ser más grave que la causada por un número semejante de parásitos de *S. mansoni* o *S. haematobium*.

Epidemiología

La **duela sanguínea oriental** solo se encuentra en China, Japón, Filipinas y la isla de Célebes (Indonesia). La epidemiología guarda relación directa con una amplia gama de reservorios, muchos de ellos animales domésticos (gatos, perros, vacas, caballos y cerdos).

Síndromes clínicos

Las fases iniciales de la infección por *S. japonicum* son semejantes a las de *S. mansoni*, con dermatitis, reacciones alérgicas, fiebre y malestar general, seguidos por molestias abdominales y diarrea. El síndrome de Katayama, relacionado con el comienzo de la puesta de huevos, es más frecuente en la infección por *S. japonicum* que en la originada por *S. mansoni*. En la infección crónica por *S. japonicum* son comunes la afectación hepatoesplénica, la hipertensión portal, las hemorragias por varices esofágicas y la ascitis. También son frecuentes los granulomas hepáticos con aspecto de seudotuberculomas y la fibrosis en tubo de arcilla descrita para *S. mansoni*.

S. japonicum afecta con frecuencia a las estructuras cerebrales cuando los huevos llegan al cerebro y se desarrollan granulomas alrededor de ellos. Entre las manifestaciones neurológicas se incluyen letargia, trastornos del habla, defectos visuales y convulsiones.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces muestra los pequeños huevos dorados con espinas diminutas; la biopsia rectal suele ser igualmente reveladora. Se dispone de pruebas serológicas. Aún está en desarrollo un inmunoanálisis de flujo lateral dirigido al CAA y se ha probado con éxito para establecer un diagnóstico sensible de *S. japonicum* y *S. haematobium* en entornos con una intensidad baja y cercanos a la erradicación. Las NAAT se han usado en estudios epidemiológicos.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel. La prevención y el control se basan en medidas semejantes a las descritas para *S. mansoni,* sobre todo la formación de los habitantes de áreas endémicas sobre purificación del agua, las condiciones higiénicas y el control de las heces humanas. El control de *S. japonicum* debe incluir también la amplia gama de reservorios y tener en cuenta a los individuos que trabajan en arrozales y regadíos donde hay caracoles infectados. El tratamiento masivo puede tener utilidad y es posible que algún día se disponga de vacunas.

Schistosoma haematobium

Fisiología y estructura

Tras su desarrollo en el hígado, estos parásitos sanguíneos migran a los plexos venosos de la vejiga, la próstata y el útero, en ocasiones a la circulación portal y rara vez a otras vénulas.

Los huevos grandes con una **espina terminal punzante** (v. fig. 75.13) son depositados en la pared de la vejiga y a veces en el útero y la próstata. Los depositados en la pared vesical pueden acabar pasando a la orina.

Epidemiología

S. haematobium se distribuye a lo largo del valle del Nilo y por otras muchas partes de África, entre ellas las islas de la costa este. También existe en Asia Menor, Chipre, el sur de Portugal e India. Entre los reservorios se incluyen monos, papiones y chimpancés.

Síndromes clínicos

Los estadios precoces de la infección por *S. haematobium* son semejantes a los causados por *S. mansoni* y *S. japonicum,* con dermatitis, reacciones alérgicas, fiebre y afectación del estado general. A diferencia de los otros dos esquistosomas, *S. haematobium* produce hematuria, disuria y polaquiuria como síntomas precoces. Es frecuente la bacteriuria. El depósito de huevos en las paredes vesicales puede acabar provocando fibrosis con disminución de la capacidad de la vejiga y desarrollo de uropatía obstructiva.

La infección por gran número de parásitos de *S. haematobium* conduce muchas veces al desarrollo de un carcinoma de células epidermoides en la vejiga. Se considera que la causa principal de cáncer vesical en Egipto y otros países de África es la infección por *S. haematobium*. Los granulomas y los seudotuberculomas producidos por *S. haematobium* en la vejiga se pueden localizar también en los pulmones. La fibrosis de los tejidos pulmonares debida al depósito de huevos origina disnea, tos y hemoptisis.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de muestras de orina revela los grandes huevos con una **espina terminal.** En ocasiones tiene utilidad la biopsia vesical para establecer el diagnóstico. Los huevos de *S. haematobium* se pueden encontrar en las heces cuando los parásitos migran a los vasos mesentéricos. También se dispone de pruebas serológicas (antígenos y anticuerpos) y NAAT.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel. En la actualidad, los mejores métodos para controlar la enfermedad por *S. haematobium* son la formación, el tratamiento masivo y el desarrollo de una vacuna. Los problemas básicos de los proyectos de regadío (p. ej., la construcción de diques), la migración de las poblaciones humanas y los múltiples reservorios hacen muy difícil el control y la prevención. Un trabajo reciente acerca de la seguridad y la eficacia de la mefloquina-artesunato en el tratamiento de la esquistosomiasis causada por *S. haematobium* es de gran interés dada la posibilidad de que se produzcan resistencias al prazicuantel entre los esquistosomas.

Dermatitis por cercarias

Las cercarias de varios esquistosomas que no son propios del ser humano son capaces de atravesar la piel de los individuos y producir una dermatitis intensa **(«prurito del nadador»),** pero no pueden transformarse en gusanos adultos. Los huéspedes naturales de estos esquistosomas son aves y otros animales que habitan en las orillas de lagos de agua dulce de todo el mundo y en algunas playas. El prurito intenso y la urticaria causados por la penetración de la piel pueden conducir a infección bacteriana secundaria a las lesiones por rascado.

El tratamiento se basa en la administración oral de trimeprazina y la aplicación tópica de fármacos antipruriginosos. Puede ser necesaria la administración de sedantes. El control es difícil debido a la migración de las aves y el paso de caracoles vivos de un lago a otro. Los molusquicidas, como el sulfato de cobre, han proporcionado cierta reducción de las poblaciones de caracoles. El secado inmediato de la piel después de salir del agua ejerce cierto efecto protector.

Bibliografía

Connor DH, et al. Pathology of Infectious Diseases. *Appleton & Lange, Stamford, Conn.* 1997;.

Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. Sixth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2016.

John DT, Petri Jr WA. *Markell and Voge's Medical Parasitology*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.

Jones MK, et al. Trematodes. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.

Keiser J, Utzinger J. Food-borne trematodiases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:466–483.

Keiser J, et al. Efficacy and safety of mefloquine, artesunate, mefloquine-artesunate, and prazequantel against *Schistosoma haematobium*: randomized, exploratory open-label trial. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1205–1213.

McManus DP, Loukas A. Current status of vaccines for schistosomiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:225–242.

Meltzer E, et al. Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1696–1700.

Strickland GT. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 2000.

Van Lieshout L, Roestenberg M. Clinical consequences of new diagnostic tools for intestinal parasites. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:520–528.

Verweij JJ, Stensvold CR. Molecular testing for clinical diagnosis and epidemiological investigations of intestinal parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:371–418.

Estudio de un caso y preguntas

Un hombre de negocios que ha viajado con frecuencia al norte de África durante muchos años presenta ascitis, hepatoesplenomegalia y otros signos de hipertensión portal.

1. ¿Cuál de los siguientes parásitos es la causa más probable de su enfermedad?

    a. *Schistosoma mansoni.*
    b. *Fasciolopsis buski.*
    c. *Paragonimus westermani.*
    d. *Schistosoma haematobium.*

2. ¿Cuál es la patogenia de su enfermedad?
3. ¿Cómo establecería el diagnóstico?

76: Cestodos

Un hombre de 30 años de origen hispano acudió al servicio de urgencias tras una crisis convulsiva focal. El paciente había emigrado hacía poco tiempo de México y antes del episodio convulsivo gozaba de buena salud. La exploración neurológica no reveló focalidad persistente. Una tomografía computarizada (TC) craneal puso de manifiesto la presencia de numerosas lesiones quísticas de pequeño tamaño en ambos hemisferios cerebrales. En varias de estas lesiones se observaban calcificaciones puntiformes. Una punción lumbar dio como resultado glucorraquia de 65 mg/dl (normal) y proteorraquia de 38 mg/dl (normal) en el líquido cefalorraquídeo. El recuento de leucocitos fue de 20/células/mm^3 (anormal) con un recuento diferencial de un 5% de neutrófilos, un 90% de linfocitos y un 5% de monocitos. Una prueba cutánea con derivado de proteína purificado obtuvo resultados negativos, con controles positivos. El resultado de una prueba serológica para el virus de la inmunodeficiencia humana fue negativo.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial del proceso neurológico de este paciente?
2. ¿Qué parásito o parásitos pueden haber provocado esta situación clínica?
3. ¿De qué pruebas diagnósticas se dispone para esta infección?
4. ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para este paciente?
5. ¿Cómo se infecta un individuo por este parásito?
6. ¿Qué otros tejidos pueden infectarse (aparte del sistema nervioso central)? ¿Cómo se documentarían estos focos adicionales de infección?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente relevantes

Taenia solium

Palabras clave

Tenia, cisticercosis, proglótide, tenia del cerdo, escólice, oncosfera.

Biología, virulencia y enfermedad

- *Taenia solium* (tenia del cerdo): cestodo; cuerpo plano, segmentado y acintado (estróbilo); la cabeza (escólice) tiene cuatro ventosas musculares con forma de copa y una corona de ganchos que actúan como órganos de fijación.
- Ciclo vital complejo en el que hay huéspedes intermediarios; los seres humanos pueden servir como huéspedes intermediarios (cisticercosis) que albergan los estados larvarios en localizaciones extraintestinales.
- Las formas adultas de *T. solium* en el intestino producen con poca frecuencia dolor abdominal, indigestión crónica o diarrea.
- Cisticercosis: infección de los seres humanos por el estado larvario de *T. solium* (cisticerco o helminto vesicular), que normalmente infecta a los cerdos.

Epidemiología

- La infección por *T. solium* se correlaciona directamente con el consumo de carne de cerdo poco cocinada.
- La cisticercosis se encuentra en áreas en las que es prevalente *T. solium;* se correlaciona directamente con la contaminación por heces humanas.
- La infección por *T. solium* y la cisticercosis son prevalentes en países latinoamericanos, África, Asia y países eslavos; se ve con poca frecuencia en Estados Unidos.

Diagnóstico

- El estudio de las heces puede mostrar huevos y proglótides.
- La cisticercosis habitualmente se diagnostica por la detección de cisticercos calcificados en radiografías de tejidos blandos, extracción quirúrgica de nódulos subcutáneos y visualización de quistes en el ojo.
- Las lesiones del sistema nervioso central se pueden detectar con estudios de imagen.
- Los estudios serológicos pueden ser útiles en el diagnóstico de la cisticercosis.

Tratamiento, prevención y control

- Fármaco de elección en la infección por *T. solium:* niclosamida; las alternativas eficaces incluyen prazicuantel, paromomicina y quinacrina.
- Prevención de la infección por la tenia del cerdo: cocinar hasta que el interior de la carne adopte un color gris; congelar a −20 °C durante al menos 12 horas.
- Fármaco de elección en la cisticercosis: prazicuantel o albendazol.

- Puede ser necesaria la extirpación quirúrgica de los quistes cerebrales y oculares.
- Prevención y control: tratamiento de los casos humanos infectados por formas adultas de *T. solium,* eliminación controlada de las heces humanas.

Diphyllobothrium latum

Palabras clave

Tenia del pescado, deficiencia de vitamina B_{12}, pescado «gefilte», copépodo.

Biología, virulencia y enfermedad

- *D. latum* (tenia del pescado): una de las mayores tenias que infectan a los seres humanos (7-10 m de largo).
- El ciclo vital de *D. latum* es complejo; dos huéspedes intermediarios: crustáceos de agua dulce y pescado de agua dulce.
- Los seres humanos se infectan cuando consumen pescado crudo poco cocinado que contiene estados larvarios.
- *D. latum* establece la infección en el intestino delgado; puede alcanzar una longitud de 7-10 m y producir más de 1 millón de huevos al día.
- La mayoría de las infecciones por *D. latum* son asintomáticas; los síntomas incluyen dolor epigástrico, dolor abdominal cólico, náuseas y adelgazamiento.

Epidemiología

- La infección por *D. latum* se produce en todo el mundo, y es más prevalente en regiones con lagos fríos en las que es popular el pescado crudo o en salmuera.
- El cocinado insuficiente en fuegos de campamentos y la degustación y la preparación de pescado «gefilte» son responsables de muchas de las infecciones.
- El vertido de aguas residuales a lagos de agua dulce contribuye a la propagación de este cestodo.

Diagnóstico

- El estudio microscópico de las heces muestra huevos operculados teñidos de bilis con un botón en la parte inferior de la envoltura.
- También se pueden detectar proglótides típicas.

Tratamiento, prevención y control

- El fármaco de elección es la niclosamida; el prazicuantel y la paromomicina son alternativas aceptables.
- Pueden ser necesarios complementos de vitamina B_{12} en personas con evidencias clínicas de deficiencia de esta vitamina.
- La prevalencia de esta infección se reduce evitando la ingestión de pescado crudo o poco cocinado, controlando la eliminación de los residuos urbanos y tratando las infecciones en una fase precoz.

Los cuerpos de los cestodos, o **tenias,** son planos y tienen aspecto de cinta (fig. 76.1), y sus cabezas están dotadas de órganos de fijación. La cabeza, o **escólice,** del gusano suele tener cuatro estructuras succionadoras musculares en forma de copa y una corona de ganchos (fig. 76.2). Una excepción es *Diphyllobothrium latum,* el cestodo del pescado, cuyo escólice está dotado de un par de largos surcos musculares laterales y carece de ganchos.

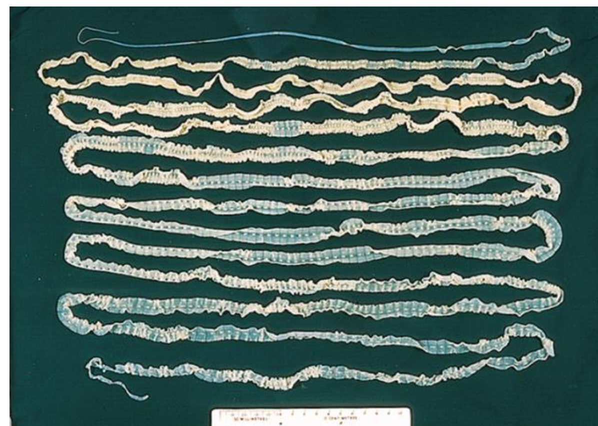


FIG. 76.1 *Diphyllobothrium latum* adulto intacto. La cadena de proglótides (estróbilo) puede alcanzar una longitud de 10 metros. (De Peters, W., Pasvol, G., 2007. *Atlas of Tropical Medicine and Parasitology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

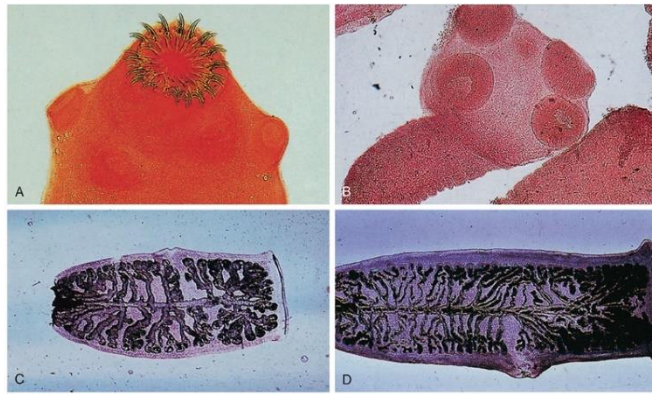


FIG. 76.2 Escólices y proglótides de *Taenia solium* (A y C) y *Taenia saginata* (B y D). El escólice de *T. solium* (A) presenta ganchos, además de cuatro sistemas de succión. *T. saginata* carece de ganchos (B). Las proglótides grávidas de *T. solium* (C) contienen un útero central con menos de 12 ramificaciones laterales. Los segmentos grávidos de *T. saginata* (D) contienen un útero central con 15-20 ramificaciones laterales. (De Peters, W., Pasvol, G., 2007. *Atlas of Tropical Medicine and Parasitology,* sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA. C y D, Por cortesía del Professor D. Greenwood.)

Los segmentos individuales de los cestodos se llaman **proglótides** (v. fig. 76.2) y la cadena de proglótides conforma el **estróbilo** (v. fig. 76.1). Conforme se desarrollan nuevas proglótides, las existentes maduran a medida que se hacen más distales. Las proglótides más distales están grávidas y ocupadas casi por completo por un útero repleto de huevos, que son traspasados a las heces del portador, bien dentro de proglótides completas o bien libres tras la rotura de estas. La diferenciación de los distintos cestodos adultos se consigue valorando la estructura de las proglótides eliminadas (longitud, anchura, número de ramas uterinas) o (con menos frecuencia) de los escólices (número y posición de los sistemas de succión, presencia o ausencia de ganchos).

Todos los cestodos son hermafroditas. Poseen órganos reproductores masculinos y femeninos en cada proglótide madura. Los huevos de la mayoría de los cestodos no son operculados y contienen un **embrión hexacanto** con seis ganchos; la excepción es *D. latum,* cuyos huevos no operculados recuerdan a los de los trematodos. Los cestodos carecen de aparato digestivo y el alimento se absorbe desde el intestino del huésped a través de la blanda pared del gusano. La mayoría de los cestodos que se encuentran en el intestino humano tienen ciclos vitales complejos que implican a un huésped intermediario y, en algunos casos (cisticercosis, equinococosis, esparganosis), el huésped intermediario es el ser humano, que alberga los estados larvarios del gusano. La presencia de larvas extraintestinales puede revestir más importancia que la del gusano adulto confinado en el intestino. Los cestodos que tienen mayor trascendencia en medicina se enumeran en la tabla 76.1.

Tabla 76.1

Cestodos de importancia médica

Cestodo	Nombre común	Reservorio de las larvas	Reservorio de los adultos
Taenia solium	Tenia del cerdo	Cerdos	Ser humano
	Cisticercosis	Ser humano	—
Taenia saginata	Tenia de la vaca	Ganado vacuno	Ser humano
Diphyllobothrium latum	Tenia del pescado	Crustáceos y peces de agua dulce	Ser humano, perros, gatos, osos
Echinococcus granulosus	Quiste hidatídico unilocular	Herbívoros, ser humano	Cánidos
E. multilocularis	Quiste hidatídico alveolar	Herbívoros, ser humano	Zorros, lobos, perros, gatos
Hymenolepis nana	Duela enana	Roedores, ser humano	Roedores, ser humano
H. diminuta	Duela enana	Insectos	Roedores, ser humano
Dipylidium caninum	Tenia en semillas de calabaza	Pulgas	Perros, gatos

Taenia solium

Fisiología y estructura

El estadio de larva o cisticerco («gusano vesicular») de las especies de *Taenia* se corresponde con un escólice, que se invagina dentro de una vesícula llena de líquido. Los quistes de las larvas se desarrollan en los tejidos del huésped intermediario, miden 4-6 mm de largo × 7-11 mm de ancho y adoptan un aspecto perlado en los tejidos. Cuando una persona ingiere músculo de cerdo con un gusano en fase de larva, la unión del escólice (v. fig. 76.2) al huésped inicia la infección en el intestino delgado (fig. 76.3). El gusano empieza a producir proglótides hasta desarrollar un estróbilo de proglótides, que puede llegar a tener varios metros de longitud. Las proglótides sexualmente maduras contienen huevos y, al abandonar al huésped con las heces, pueden contaminar el agua y la vegetación ingerida por los cerdos. Las proglótides grávidas tienen una longitud y anchura similares (1 cm × 1 cm) y contienen menos ramas uterinas laterales (<12) (v. fig. 76.2). En este huésped, los huevos se transforman en una fase larvaria que posee seis ganchos y que recibe el nombre de **oncosfera,** que penetra en la pared intestinal del cerdo, migra a través de la circulación hasta los tejidos y se transforma en un cisticerco, completándose así el ciclo.

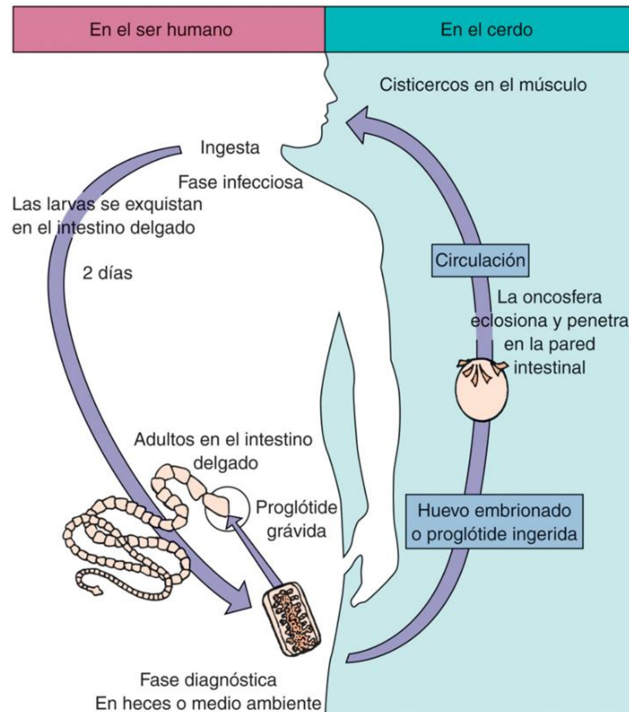


FIG. 76.3 Ciclo vital de *Taenia solium* (tenia del cerdo).

Epidemiología

La infección por *T. solium* está directamente relacionada con la ingesta de carne de cerdo poco cocinada, y su prevalencia es elevada en África, India, el Sudeste Asiático, China, México, países de Sudamérica y países eslavos. Se observa con poca frecuencia en Estados Unidos.

Síndromes clínicos

Los microorganismos adultos de *T. solium* localizados en el intestino rara vez producen problemas. El intestino puede irritarse allí donde se ha producido la fijación y pueden aparecer molestias abdominales, indigestión crónica y diarrea. La mayoría de los pacientes únicamente se dan cuenta de la infección cuando observan la presencia de proglótides o estróbilos de proglótides en las deposiciones.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces puede revelar la presencia de proglótides y de huevos, y el tratamiento puede expulsar totalmente al gusano, lo que permitirá su identificación. Los huevos son esféricos, tienen 30-40 µm de diámetro y poseen una envoltura estriada y gruesa que contiene el embrión hexacanto con seis ganchos (fig. 76.4). Los huevos son idénticos a los de *T. saginata* **(tenia del ganado vacuno);** así pues, los huevos no bastan para la identificación hasta el nivel de especie. La exploración detallada de las proglótides revela su estructura interna, hecho que resulta importante para distinguir entre *T. solium* y *T. saginata*. Las proglótides grávidas de *T. solium* son más pequeñas que las de *T. saginata* y contienen solo entre 7 y 12 ramas uterinas laterales, mientras que la tenia del ganado vacuno posee entre 15 y 30 (v. fig. 76.2). Recientemente se han desarrollado análisis serológicos específicos de etapas dirigidos a la tenia adulta con una sensibilidad y una especificidad altas. La detección de anticuerpos mediante un análisis de inmunoelectrotransferencia ligado a enzimas representa el método de elección, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100%. La detección de coproantígeno mediante análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) es mucho más sensible que la microscopia y, por lo tanto, es muy recomendable para el diagnóstico de las enfermedades humanas por tenias (específicamente en el caso de *T. solium*, dados los riesgos de transmisión de la cisticercosis), así como la monitorización de la eficacia del tratamiento, pero su disponibilidad sigue siendo limitada. Se han descrito técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específicas de especies que distinguen *T. saginata* de *T. solium*. La mayoría de estos análisis necesitan material real del parásito, si bien algunos aparentemente son capaces de establecer la diferencia con ácido desoxirribonucleico (ADN) procedente de los huevos en las heces.



FIG. 76.4 Huevo de *Taenia*. Los huevos son esféricos, tienen 30-40 µm de diámetro y en su interior contienen tres pares de ganchos. Los huevos de las diferentes especies de *Taenia* son indistinguibles.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la niclosamida; una alternativa eficaz es el empleo de prazicuantel, paromomicina o quinacrina. La prevención de la infección por la **tenia del cerdo** requiere cocinar la carne hasta que adopte un color gris o bien congelarla a −20 °C durante al menos 12 horas. La higiene es importante; debe dedicarse una gran atención a evitar el contacto de las heces humanas que contienen huevos de *T. solium* con el agua y la vegetación ingeridas por los cerdos.

Cisticercosis

Fisiología y estructura

La **cisticercosis** es la infección humana producida por el estado larvario de *T. solium* (el cisticerco), que normalmente infectan al cerdo (fig. 76.5). La ingesta por el ser humano de agua o vegetación contaminadas por huevos de *T. solium* que proceden de heces humanas da inicio a la infección. La autoinfección puede producirse cuando los huevos de un individuo infectado por el gusano adulto se transfieren desde el área perianal hasta la boca a través de la contaminación de los dedos. Una vez ingeridos, los huevos se albergan en el estómago del huésped intermediario y liberan el embrión hexacanto u **oncosfera.** La oncosfera penetra en la pared intestinal y migra a través de la circulación hacia los tejidos, donde se desarrolla como cisticerco en 3-4 meses. Los cisticercos pueden albergarse en el músculo, el tejido conjuntivo, el cerebro, los pulmones y los ojos, y mantienen su viabilidad hasta 5 años.

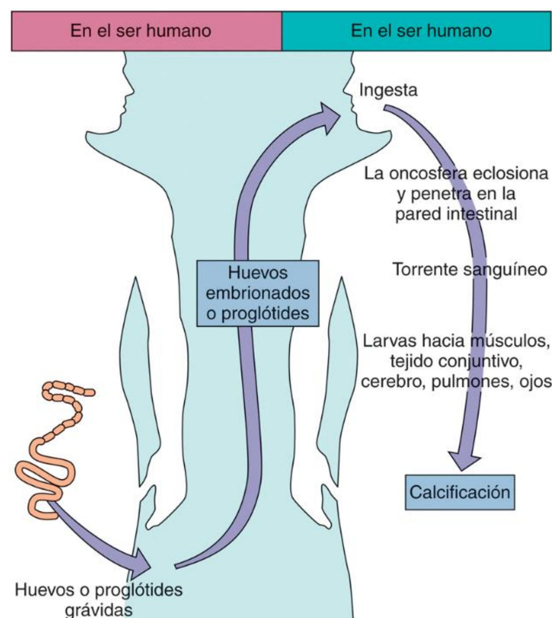


FIG. 76.5 Desarrollo de la cisticercosis humana.

Epidemiología

La cisticercosis se registra en áreas con elevada prevalencia de *T. solium* y se correlaciona directamente con la contaminación fecal humana. Además de la transmisión fecal-oral, puede también producirse la autoinfección cuando una proglótide que contiene huevos se regurgita del intestino delgado hacia el estómago, lo que permite que el huevo eclosione y libere la oncosfera infecciosa.

Síndromes clínicos

Algunos cisticercos en áreas no vitales (p. ej., tejidos subcutáneos) pueden no provocar síntomas; sin embargo, cuando se alojan en áreas vitales como el cerebro y los ojos puede desarrollarse una entidad grave. En el cerebro pueden causar hidrocefalia, meningitis, daños a los pares craneales, convulsiones, hiperreflexia y defectos de la visión (caso clínico 76.1). En el ojo puede producirse pérdida de la agudeza visual y, si las larvas se alojan en la vía óptica, pueden darse alteraciones del campo visual. La reacción tisular a las larvas viables puede ser solo moderada, lo que minimiza los síntomas. Sin embargo, la muerte de las larvas tiene como resultado la liberación de material antigénico que estimula una acusada reacción inflamatoria; la exacerbación de los síntomas puede producir fiebre, mialgias y eosinofilia.

Caso clínico 76.1 Neurocisticercosis

Chatel y cols. (*Am J Trop Med Hyg* 60:255-256, 1999) describieron un caso de neurocisticercosis en un viajero italiano a Latinoamérica. El paciente era un hombre de 49 años que pasó una estancia de 30 días en Latinoamérica (Salvador, Colombia y Guatemala) 3 meses antes de consultar por fiebre y mialgias. La exploración física y las pruebas de laboratorio convencionales fueron normales, salvo un aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa con ligera eosinofilia. Recibió tratamiento antiinflamatorio sintomático, mejoró con rapidez y recibió el alta con diagnóstico de polimiositis. Dos años después fue ingresado en el hospital por cefalea retroocular, con hemianopsia derecha de repetición. La exploración neurológica puso de manifiesto un reflejo de Babinski izquierdo sin disfunción motora o sensitiva. Las pruebas de laboratorio no aportaron alteraciones y también fue negativo el estudio en heces de huevos y parásitos. La RM cerebral reveló varios quistes intraparenquimatosos, subaracnoideos e intraventriculares (4-15 mm de diámetro) con edema focal perilesional y captación anular del contraste. Mediante el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas e inmunotransferencia se demostró una respuesta de anticuerpos específicos frente a la cisticercosis. El paciente recibió tratamiento con albendazol durante dos ciclos de 8 días cada uno. Al año se encontraba bien de salud y la RM cerebral mostraba una reducción importante del diámetro de las lesiones. Este caso nos recuerda que los viajeros tienen un riesgo pequeño, pero real, de contraer las infecciones por *Taenia solium* durante sus estancias en el extranjero.

RM, resonancia magnética.

Diagnóstico de laboratorio

La presencia de cisticercos suele establecerse mediante la demostración radiológica de cisticercos calcificados en tejidos blandos, la eliminación quirúrgica de nódulos subcutáneos y la visualización de quistes en el ojo. Las lesiones del sistema nervioso central pueden detectarse por TC, gammagrafía isotópica o ecografía. La serología se dirige a la detección de anticuerpos de *T. solium* para el diagnóstico de la neurocisticercosis; en las personas con otras infecciones helmínticas pueden obtenerse resultados falsos positivos. La detección de antígenos de *T. solium* en el suero y en el líquido cefalorraquídeo se ha llevado a cabo en casos de cisticercosis humanas. Aunque estos análisis pueden detectar cargas parasitarias de menos de 50 quistes en animales infectados, no se aplican de rutina, salvo en entornos experimentales. La detección de antígenos de *T. solium* probablemente sea una herramienta de utilidad para monitorizar la evolución de los pacientes con una neurocisticercosis subaracnoidea grave, en la que los niveles de antígenos son altos. Se han descrito técnicas de PCR específicas de especies que distinguen entre *T. saginata* y *T. solium*.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección para tratar la cisticercosis es el prazicuantel o el albendazol. Para minimizar la respuesta inflamatoria desencadenada por las larvas moribundas puede ser necesaria la administración concomitante de corticoides. Puede ser también necesario eliminar quirúrgicamente los quistes cerebrales y oculares. Resulta importante para la prevención y el control de la infección humana tratar los casos humanos que albergan la forma adulta de *T. solium* (con el fin de reducir la transmisión de huevos) y controlar la eliminación de las heces humanas. Estas medidas reducen también la posibilidad de infección de los cerdos.

Taenia saginata

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *T. saginata,* la tenia del ganado vacuno, es parecido al de *T. solium* (fig. 76.6), y la infección es el resultado de la ingesta de cisticercos a partir de carne de vacuno poco cocinada. Tras salir del quiste, las larvas se desarrollan hacia el estado adulto en el intestino delgado e inician la producción de huevos en las proglótides maduras. El gusano adulto puede parasitar el yeyuno y el intestino delgado del ser humano durante un período de hasta 25 años y llegar a medir 10 m. A diferencia de las infecciones por *T. solium,* en el ser humano no se produce cisticercosis por *T. saginata*. El gusano adulto de *T. saginata* difiere también de *T. solium* por la ausencia de la corona de ganchos en el escólice y la diferente estructura de las ramas uterinas de las proglótides (v. fig. 76.2). Las proglótides grávidas son más largas que anchas (18-20 × 5-7 mm) y contienen 15-30 ramas uterinas laterales. Estas características son importantes para diferenciar estas dos formas de infestación por cestodos, pero no influyen en su tratamiento.

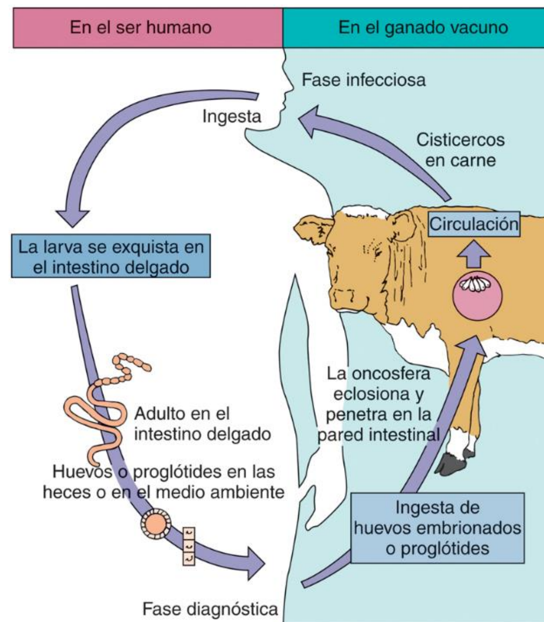


FIG. 76.6 Ciclo vital de *Taenia saginata* (tenia de la vaca).

Epidemiología

T. saginata tiene una distribución universal y es una de las causas más frecuentes de cestodosis en Estados Unidos. El ser humano y el ganado bovino perpetúan el ciclo vital: las heces humanas contaminan la vegetación y el agua con huevos, que son ingeridos por el ganado. Los cisticercos del ganado producen gusanos adultos en el ser humano cuando consume carne cruda o poco cocinada.

Síndromes clínicos

El síndrome resultante de la infección por *T. saginata* es similar al de la infección intestinal por *T. solium*. Habitualmente, los pacientes son asintomáticos o pueden presentar síntomas abdominales mal definidos, indigestión crónica y dolor abdominal. Pueden expulsarse directamente proglótides por vía rectal.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de infección por *T. saginata* es similar al de la infección por *T. solium:* recuperación de proglótides y huevos o del gusano entero, cuyo escólice carece de ganchos. El estudio de las ramas uterinas de las proglótides permite distinguir entre *T. saginata* y *T. solium*. Desde 1990 se han detectado antígenos en las heces (coproantígenos) mediante ELISA, pero este análisis se utiliza fundamentalmente en laboratorios experimentales, dada su limitada disponibilidad. Se han descrito técnicas de PCR específicas de especies para detectar ADN del parásito que distinguen entre *T. saginata* y *T. solium*.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento es idéntico al de la fase intestinal de *T. solium*. El prazicuantel y la niclosamida resultan altamente eficaces para eliminar el gusano adulto. Una medida importante de control es la formación sobre el modo idóneo de cocinado de la carne vacuna y el control de la eliminación de las deposiciones humanas.

Diphyllobothrium latum

Fisiología y estructura

D. latum **(tenia del pescado),** uno de los gusanos más largos (7-10 m de largo) (v. fig. 76.1), tiene un ciclo vital complejo que afecta a dos huéspedes intermediarios: los crustáceos y los peces de agua dulce (fig. 76.7). El estado larvario cintiforme del gusano que se encuentra en los músculos del pescado de agua dulce recibe el nombre de **espargano.** La ingesta de este espargano en carne poco cocinada o cruda da inicio a la infección. El escólice de *D. latum* tiene forma de lanza y presenta dos hendiduras **(botrios)** que le sirven de órgano de fijación. Las proglótides (fig. 76.8) de *D. latum* son mucho más anchas que largas (≈8 × 4 mm), poseen una estructura uterina central en forma de roseta y producen huevos con un opérculo (como los huevos de las duelas) y un botón en la parte más baja de su envoltura. El gusano adulto puede producir huevos durante meses o años. A la corriente fecal se liberan más de 1 millón de huevos al día. Al llegar al agua dulce, los huevos no embrionados operculados necesitan un período de 2-4 semanas para desarrollar una forma larvaria ciliada que puede nadar libremente y que recibe el nombre de **coracidio.** El coracidio plenamente desarrollado abandona el huevo a través del opérculo y es ingerido por pequeños crustáceos llamados **copépodos** (p. ej., especies de *Cyclops* y *Diaptomus*); entonces el coracidio se transforma en una forma larvaria **procercoide.** El crustáceo que alberga el estado larvario es ingerido por un pez y en su musculatura se desarrollan larvas **plerocercoides** o esparganos. Si, a su vez, el pez es ingerido por otro pez, el espargano migra simplemente a los músculos de este segundo pez. El ser humano se infecta cuando come pescado crudo o poco cocinado que contiene las formas larvarias.

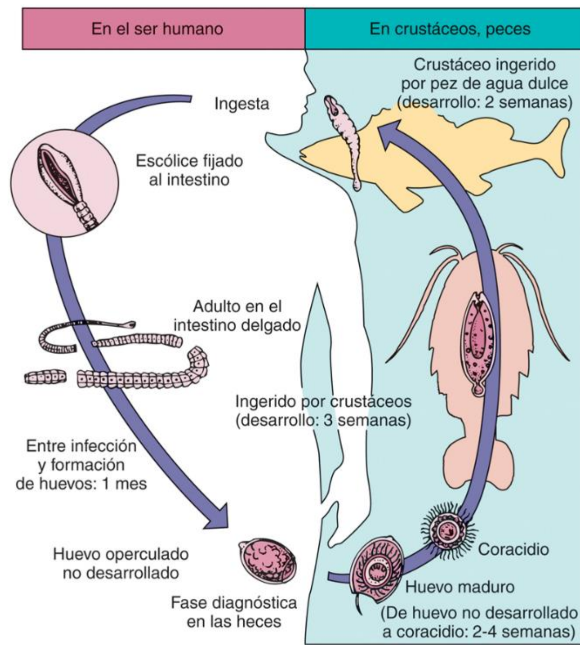


FIG. 76.7 Ciclo vital de *Diphyllobothrium latum* (tenia del pescado).

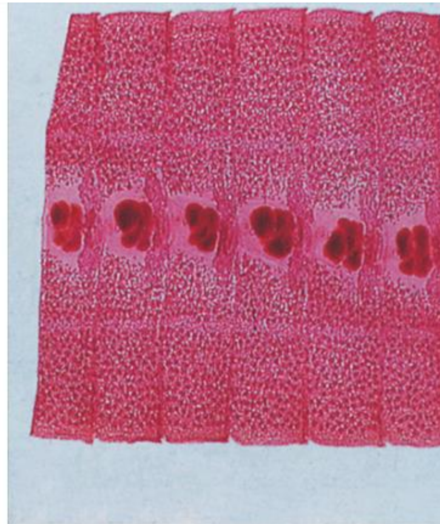


FIG. 76.8 Proglótides de *Diphyllobothrium latum*. Al contrario que en el caso de *Taenia*, las proglótides de *D. latum* son más anchas que largas. (De Peters, W., Pasvol, G., 2007. *Atlas of Tropical Medicine and Parasitology*, sixth ed. Elsevier, Philadelphia, PA.)

Epidemiología

La infección por *D. latum* puede producirse en cualquier parte del mundo y es más prevalente en regiones con lagos de aguas frías en las que es tradicional comer pescado crudo o en salmuera. El cocinado insuficiente en fuegos de campamentos o la preparación de pescado «gefilte» son responsables de muchas de las infecciones. También es fuente de infección en el ser humano la infección de animales salvajes, como osos, visones, morsas y miembros de las familias de cánidos y félidos que se alimentan de pescado. La práctica de verter aguas residuales en lagos de agua dulce contribuye a la propagación de este cestodo.

Síndromes clínicos

Como sucede con la mayoría de las infecciones por cestodos adultos, las infecciones por *D. latum* son asintomáticas desde el punto de vista clínico (caso clínico 76.2). Los pacientes refieren en algunas ocasiones dolor epigástrico, cólicos abdominales, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Hasta el 40% de los portadores de *D. latum* tienen concentraciones séricas de vitamina B_{12} bajas, supuestamente debido a que el gusano y el huésped compiten por la vitamina B_{12} de los alimentos. Un pequeño porcentaje (0,1-2%) de personas infectadas por *D. latum* desarrolla síntomas de deficiencia de vitamina B_{12}, como anemia megaloblástica y manifestaciones neurológicas como entumecimiento, parestesia y pérdida de la sensibilidad vibratoria.

Caso clínico 76.2 Difilobotriasis

Lee y cols. (*Korean J Parasitol* 39:319-321, 2001) publicaron un caso de difilobotriasis en una niña pequeña. Una niña de 7 años fue examinada en un dispensario ambulatorio tras eliminar una cadena de proglótides de un gusano plano de 42 cm de longitud. No se refirieron antecedentes de consumo de pescado crudo, salvo una vez que la niña comió salmón crudo con el resto de la familia unos 7 meses antes. El salmón se había pescado en un río local. La paciente no tenía molestias digestivas y todas las pruebas bioquímicas y hematológicas fueron normales. Las pruebas coprológicas resultaron positivas para los huevos de *Diphyllobothrium latum*. El gusano se identificó como *D. latum* por las características biológicas de las proglótides, la morfología externa estrecha ancha y el aspecto acintado del útero, el número de giros del útero y la posición de la desembocadura genital. Se administró una dosis única de 400 mg de prazicuantel, pero el estudio de las heces seguía siendo positivo 1 semana después. Se administró otra dosis de 600 mg y el estudio repetido de las heces al mes fue ya negativo. De los cuatro familiares que comieron pescado crudo, dos, la niña y su madre, resultaron infectadas. El consumo de salmón crudo, sobre todo el criado en piscifactoría, genera riesgo de contraer la difilobotriasis humana.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces pone de manifiesto la presencia de huevos operculados teñidos de bilis con un botón en la parte más baja de su envoltura (fig. 76.9). En muestras de heces también pueden observarse proglótides características con la estructura uterina en roseta. Normalmente no hace falta emplear técnicas de concentración, ya que los gusanos generan una gran cantidad de huevos. La detección serológica y la basada en métodos moleculares no son relevantes para el diagnóstico de la infección causada por *D. latum*.

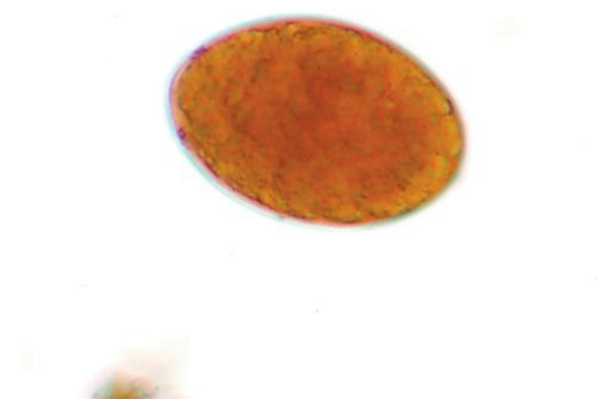


FIG. 76.9 Huevo de *Diphyllobothrium latum*. A diferencia de otros huevos de cestodos, los huevos de *D. latum* son operculados. Miden 45 × 90 µm.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la niclosamida; el prazicuantel y la paromomicina son también alternativas aceptables. En individuos con evidencias clínicas de deficiencia de vitamina B_{12} deben administrarse suplementos de dicha vitamina. La prevalencia de esta infección se reduce evitando la ingesta de pescado poco cocinado, controlando la eliminación de las heces de origen humano (especialmente mediante un tratamiento adecuado de las aguas residuales antes de verterlas en los lagos) y tratando las infecciones en una fase precoz.

Esparganosis

Fisiología y estructura

Las formas larvarias de varios cestodos íntimamente relacionados con *D. latum* (en la mayoría de los casos del género *Spirometra*) pueden ser causa de una enfermedad en el ser humano localizada en los tejidos subcutáneos y en los ojos. En estos casos, el ser humano actúa como huésped final del estado larvario o **espargano.** Las infecciones se adquieren principalmente como consecuencia del consumo de agua de estanques que contienen crustáceos (copépodos) portadores de la larva del gusano. Esta forma larvaria penetra en la pared intestinal y migra hacia diferentes localizaciones del organismo, donde se desarrolla la fase de espargano. Pueden también desarrollarse infecciones si se comen renacuajos, ranas o serpientes crudas o si la carne de estos animales se aplica sobre la piel herida como cataplasma. La larva del gusano abandona la carne relativamente fría del animal muerto y migra hacia el músculo humano, más caliente.

Epidemiología

Se han comunicado casos en varias partes del mundo, incluso en Estados Unidos, pero la infección es más prevalente en Asia. Cualquiera que sea la localización, la ingesta de agua contaminada o de carne de renacuajo, rana o serpiente cruda puede desencadenar la infección.

Síndromes clínicos

En los tejidos subcutáneos, la **esparganosis** puede producir una reacción inflamatoria tisular dolorosa, con formación de nódulos. En el ojo, la reacción tisular es extremadamente dolorosa y es frecuente el edema periorbitario. En la afección ocular pueden desarrollarse úlceras corneales. La enfermedad ocular se suele asociar a la aplicación de cataplasmas de carne de rana o serpiente en una herida cercana al ojo.

Diagnóstico de laboratorio

Las secciones de tejido eliminado quirúrgicamente revelan la presencia de los rasgos característicos de las tenias, como un parénquima muy convolucionado y corpúsculos calcáreos que se tiñen de color oscuro.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento habitual consiste en la resección quirúrgica. Puede emplearse prazicuantel; sin embargo, no hay datos clínicos que respalden su eficacia. Es esencial la formación acerca de la posible contaminación del agua potable por crustáceos portadores de la forma larvaria del gusano; la contaminación más frecuente es la de estanques y zanjas. Debe también evitarse la ingesta de carne de rana o de serpiente, así como su empleo como cataplasma en las heridas.

Echinococcus granulosus

Fisiología y estructura

La infección por *E. granulosus* es otro ejemplo de infección humana accidental, en la que el ser humano actúa de huésped intermediario en un ciclo vital que normalmente tiene lugar en otros animales. Los gusanos adultos de *E. granulosus* se encuentran en la naturaleza en el intestino de los cánidos (perros, zorros, lobos, coyotes, chacales, dingos); el estado quístico larvario se desarrolla en las vísceras de los herbívoros (corderos, vacas, cerdos, ciervos, alces) (fig. 76.10). El gusano tiene un escólice similar al de las tenias con cuatro discos succionadores y un doble círculo de ganchos, así como un estróbilo que contiene tres proglótides: una inmadura, una madura y una grávida. Los gusanos adultos que están en el intestino de los cánidos producen huevos que se eliminan con las heces. Los huevos tienen un aspecto idéntico a los de las especies de *Taenia*. Al ingerir el ser humano estos huevos se forma un estado larvario de seis ganchos denominado **oncosfera.** La oncosfera penetra en la pared intestinal y pasa al torrente sanguíneo para ser transportada a diversas localizaciones en el organismo, principalmente el hígado y los pulmones, pero también el sistema nervioso central y el hueso. En las vísceras de los herbívoros se produce el mismo ciclo. Cuando el herbívoro muere como consecuencia del ataque de un cánido depredador o alimenta a cánidos con sus vísceras, la ingesta de quistes produce gusanos adultos en el intestino del depredador, con lo que el ciclo se completa y se reinicia la producción de huevos. Los gusanos adultos no se desarrollan en el intestino del ser humano ni en el de los herbívoros.

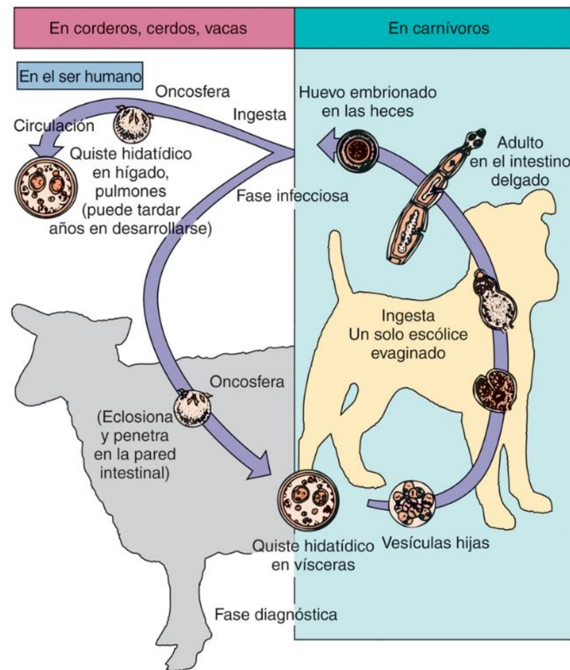


FIG. 76.10 Ciclo vital de *Echinococcus granulosus*.

En el ser humano las larvas forman un **quiste hidatídico** unilocular, que es una estructura expansiva de crecimiento lento semejante a un tumor envuelta por una membrana germinativa laminada. Esta membrana da lugar a estructuras en su pared llamadas **vesículas prolíferas,** en las que se desarrollan las cabezas de los gusanos **(protoescólices).** En la vesícula madre original pueden originarse vesículas hijas, que producen también protoescólices y vesículas prolíferas. Los quistes progenitores y los quistes formados a partir de aquellos acumulan líquido a medida que crecen. Este líquido es potencialmente tóxico; si pasa a las cavidades del organismo puede originar un *shock* anafiláctico y la muerte. La diseminación y el escape de los protoescólices pueden llevar al desarrollo de quistes en otras localizaciones, ya que los protoescólices tienen el potencial germinativo para formar nuevos quistes. Las vesículas prolíferas y las vesículas hijas se desintegran finalmente en la vesícula madre, liberando los protoescólices acumulados. Se depositan en el fondo del quiste en forma de la llamada **arena hidatídica.** Este tipo de quiste de *Echinococcus* se llama **quiste unilocular** para distinguirlo de otros quistes semejantes pero que crecen de otra forma. El quiste unilocular suele medir unos 5 cm de diámetro, pero se han descrito quistes de hasta 20 cm que contenían casi 2 litros de líquido quístico. El quiste puede destruirse y acabar calcificado con el tiempo.

Epidemiología

La infección humana por un quiste unilocular de *E. granulosus* se relaciona directamente con la cría de ganado ovino en muchos países de Europa, Sudamérica, Asia, África, Australia y Nueva Zelanda. Se observa también en Canadá y Estados Unidos; se han comunicado casos ocurridos en Alaska, Utah, Nuevo México, Arizona, California y el bajo valle del Misisipi. La infección humana es consecuencia de la ingesta de agua o vegetación contaminada, así como de la transmisión mano-boca por heces de cánidos que contienen huevos viables.

Síndromes clínicos

Debido al lento crecimiento del quiste unilocular, pueden pasar de 5 a 20 años antes de que se produzcan síntomas (caso clínico 76.3). En muchos casos parece que el quiste tiene la misma edad que el huésped. El primer signo de infección suele ser la presión que el quiste en expansión origina en un órgano. En la mayoría de los afectados, los quistes se localizan en el hígado o en el pulmón. En el hígado, el quiste puede comprimir los conductos biliares y los vasos sanguíneos, causando dolor y roturas en el árbol biliar. En los pulmones, los quistes producen tos, disnea y dolor torácico. En el 20% de los casos se produce la rotura de los quistes, con fiebre, urticaria y, en ocasiones, una reacción anafiláctica y la muerte provocadas por la liberación del contenido antigénico de los quistes. La rotura del quiste puede también condicionar la diseminación de la infección por liberación de miles de protoescólices. En el hueso, el quiste es responsable de la erosión de la cavidad medular y del propio hueso. En el cerebro pueden aparecer lesiones graves como consecuencia del crecimiento tumoriforme del quiste en el tejido cerebral.

Caso clínico 76.3 Equinococosis

Yeh y cols. (*N Engl J Med* 357:489-494, 2007) describieron el caso de una mujer de 36 años embarazada en la 21.ª semana de gestación que consultó por una tos seca sin expectoración de 4 semanas de duración. La paciente no presentaba síntomas constitucionales y no tenía ninguna mascota nueva, exposiciones ambientales o contactos con enfermos. Se trataba de su primer embarazo y no había tenido complicaciones. La paciente no tenía antecedentes médicos y no fumaba ni tomaba alcohol. Era asesora financiera y le gustaba correr y caminar. Había viajado a Australia, Asia Central y África subsahariana. Parecía estar bien, con un aumento de peso adecuado para el segundo trimestre del embarazo. La exploración física, incluida la auscultación pulmonar, fue normal. La tos no mejoró con un broncodilatador en inhalador. No se realizaron estudios radiológicos por el embarazo. Pasados 4 meses, la paciente tuvo un parto normal por vía vaginal y siguió con tos seca, por lo que consultó con el médico a los meses del parto para que valorara este síntoma. En aquel momento, la exploración física y los datos de laboratorio no mostraron alteraciones relevantes. La radiografía de tórax mostró una masa de tejidos blandos, de 7 cm de diámetro, adyacente al reborde cardíaco derecho. La TC torácica de alta resolución confirmó la existencia de una estructura homogénea rellena de líquido sin tabiques, que se consideró localizada en el mediastino. La ecocardiografía confirmó una estructura quística simple con paredes finas alrededor de un líquido anecogénico que indentaba la aurícula derecha. Ante los hallazgos radiológicos y de la ecocardiografía, los clínicos responsables de la paciente consideraron que posiblemente se trataba de un quiste pericárdico benigno. Como la paciente no presentaba disnea se negó a operarse. Sin embargo, la tos empeoró en los meses siguientes y la paciente consultó con el cirujano torácico para una posible extirpación. Los hallazgos intraoperatorios mostraron un quiste pulmonar intraparenquimatoso en el pulmón derecho que no se relacionaba con el pericardio ni el bronquio. El quiste se extirpó intacto sin que se vertiera su contenido microscópicamente. La tinción de la pared del quiste con hematoxilina-eosina tras realizar cortes seriados transversales mostró una capa laminada acelular. El estudio microscópico del contenido del quiste mostró protoescólices con ganchos y aparatos de succión sobre un fondo de histiocitos y restos eosinófilos, compatibles con *Echinococcus granulosus*. La TC abdominal tras la extirpación del quiste torácico no mostró enfermedad hepatobiliar. La detección selectiva postoperatoria de anticuerpos frente a *Echinococcus* fue positiva en suero. Se administró prazicuantel durante 10 días tras la cirugía y albendazol durante 1 mes sin complicaciones. Tras este ciclo de tratamiento, la tos se resolvió y la paciente recuperó su nivel de actividad normal. No se encontraron pruebas de recaída de la enfermedad en una TC de control a los 6 meses de la cirugía.

TC, tomografía computarizada.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de **enfermedad hidatídica** es difícil y depende principalmente de los hallazgos clínicos, serológicos y radiológicos. Tanto la radiología convencional como la ecografía, la TC o los estudios isotópicos tienen gran importancia diagnóstica y pueden proporcionar el primer indicio de la presencia del quiste. La aspiración del contenido del quiste puede poner de manifiesto la presencia de protoescólices (arena hidatídica); sin embargo, esta prueba está contraindicada por el riesgo de anafilaxis y de diseminación de la infección. Las pruebas serológicas pueden ser útiles, pero los resultados son negativos en el 10-40% de las infecciones. Son más sensibles para los casos hepáticos que en los casos pulmonares.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del quiste. En algunos casos primero se aspira el contenido del quiste para eliminar todo el líquido y la arena hidatídica y posteriormente se inyecta formalina para matar y detoxificar el líquido remanente; finalmente se enrolla formando una bolsa marsupial y se sutura. Cuando la localización del quiste haga imposible la intervención quirúrgica, puede plantearse el tratamiento médico con altas dosis de albendazol, mebendazol o prazicuantel. El factor más importante en la prevención y el control de la **equinococosis** es la formación acerca de la transmisión de la infección y el papel de los cánidos en el ciclo vital del cestodo. Es importante una higiene personal adecuada y el lavado de manos y de los utensilios de cocina en ambientes donde haya perros. No debe permitirse la presencia de perros en las cercanías de un matadero y nunca se les debe alimentar con las vísceras de animales sacrificados. En algunas áreas, el sacrificio de perros callejeros ha reducido la incidencia de infección.

Echinococcus multilocularis

Fisiología y estructura

Al igual que la infección por *E. granulosus,* la infección humana por *E. multilocularis* es accidental (fig. 76.11). El gusano adulto *E. multilocularis* se encuentra principalmente en zorros y lobos, aunque en algunos ambientes rurales también lo pueden albergar los perros y los gatos de las granjas. Los huéspedes intermediarios que albergan el estadio de quiste son los roedores (ratones, ratas de agua y musarañas). El ser humano se infecta por quistes como resultado del contacto con heces de zorros, perros o gatos contaminadas con huevos. Los tramperos y las personas que trabajan con pieles pueden infectarse al inhalar polvo fecal que contenga huevos.

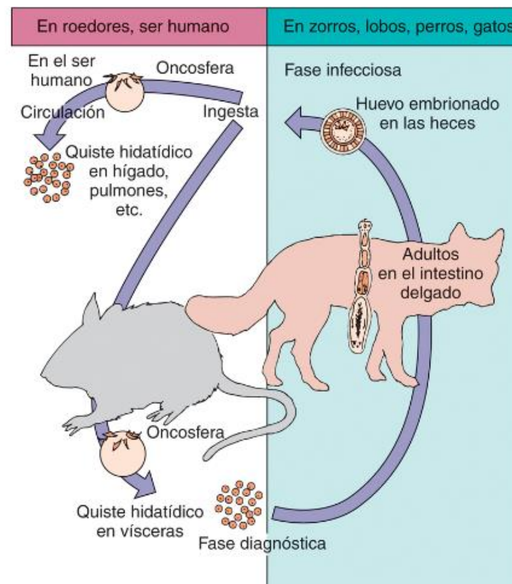


FIG. 76.11 Ciclo vital de *Echinococcus multilocularis.*

Los huevos infectantes eclosionan en el intestino para liberar las oncosferas. Estas formas pasan al torrente sanguíneo y residen principalmente en el hígado y los pulmones, pero también, posiblemente, en el cerebro.

El **quiste hidatídico alveolar** se desarrolla como una estructura alveolar o en panal que no está recubierta de una membrana limitante que forme un quiste madre unilocular. El quiste crece por gemación exógena, por lo que puede remedar un carcinoma.

Epidemiología

E. multilocularis se encuentra principalmente en las regiones septentrionales del planeta, como Canadá, la antigua Unión Soviética, el norte de Japón, Europa Central y Alaska, Montana, Dakota del Norte y del Sur, Iowa y Minnesota en Estados Unidos. Existen pruebas de que su ciclo vital puede estar extendiéndose a otros estados del medio oeste, donde los zorros y los ratones transmiten el microorganismo a perros y gatos y, finalmente, al ser humano.

Síndromes clínicos

E. multilocularis, por su crecimiento lento, puede estar presente en los tejidos durante años antes de que presente síntomas. En el hígado, los quistes pueden llegar a remedar un carcinoma, con hepatomegalia y obstrucción del árbol biliar y portal. La masa metastatiza a menudo a los pulmones y el cerebro. La desnutrición, la ascitis y la hipertensión portal producidas por *E. multilocularis* confieren un aspecto de cirrosis hepática. De todas las infecciones por gusanos en el ser humano, la producida por *E. multilocularis* es de las más letales. En ausencia de tratamiento, la tasa de mortalidad asociada a esta parasitosis alcanza aproximadamente el 70%.

Diagnóstico de laboratorio

A diferencia de lo que sucede con *E. granulosus,* la forma tisular de *E. multilocularis* no presenta protoescólice y el material se parece tanto a un carcinoma que incluso los anatomopatólogos llegan a confundirlo. Las pruebas radiológicas y las técnicas isotópicas son útiles, y se dispone de métodos diagnósticos serológicos.

Tratamiento, prevención y control

Está indicada la eliminación quirúrgica del quiste, especialmente cuando existe la posibilidad de resecar el área hepática afectada en su totalidad. El mismo abordaje quirúrgico se aplica a aquellas lesiones pulmonares en las que pueda resecarse un lóbulo. El mebendazol y el albendazol, tal como se emplean en el tratamiento de *E. granulosus,* han producido curaciones clínicas. Como sucede con la infección por *E. granulosus,* la formación, la higiene personal adecuada y la desparasitación de perros y gatos de granja son fundamentales. Es extremadamente importante tratar a los animales que tienen contacto con niños.

Hymenolepis nana

Fisiología y estructura

H. nana, el **cestodo enano,** mide solamente de 2 a 4 cm de longitud, a diferencia de los microorganismos del género *Taenia,* que pueden llegar a medir varios metros. Su ciclo vital también es sencillo y no depende de ningún huésped intermediario (fig. 76.12), aunque pueden infectarse ratones y cucarachas, que participarían como consecuencia de ello en el ciclo.

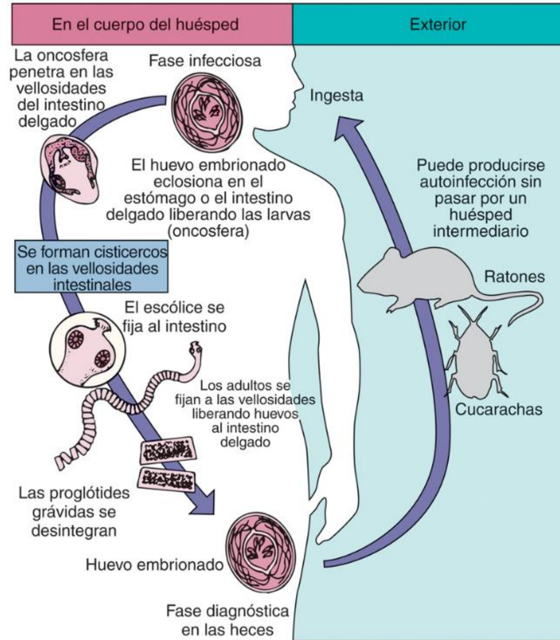


FIG. 76.12 Ciclo vital de *Hymenolepis nana* (cestodo enano).

La infección se inicia cuando se ingieren los huevos embrionados y se desarrollan en las vellosidades intestinales hasta el estadio larvario de cisticerco. Esta larva cisticercoide se fija al intestino delgado con sus succionadores musculares y su corona de ganchos, y el gusano adulto produce un estróbilo de proglótides cargadas de huevos. Los huevos que se eliminan por las heces son directa e inmediatamente infectantes, con lo cual se inicia otro ciclo. La infección puede también adquirirse por la ingesta de insectos infectados, que actúan como huéspedes intermediarios.

H. nana puede también producir una autoinfección, con lo que la carga parasitaria aumenta. Los huevos pueden albergarse en el intestino, desarrollarse hasta el estadio larvario de cisticerco y crecer hasta la forma adulta sin abandonar el huésped. Esto puede provocar una hiperinfección, con carga parasitaria muy importante y síntomas clínicos graves.

Epidemiología

La distribución de *H. nana* es universal en el ser humano y es un parásito habitual del ratón. Es la forma más frecuente de infección por cestodos en Estados Unidos y en ocasiones se desarrolla en estado de cisticerco en cucarachas; el ratón y el ser humano pueden ingerir ocasionalmente estas cucarachas en harina o grano contaminados. Los niños presentan un riesgo particularmente alto de desarrollar la infección y, debido al sencillo ciclo vital del parásito, las familias de niños que van a la guardería experimentan problemas para controlar la transmisión de este microorganismo.

Síndromes clínicos

Si solo hay algunos gusanos en el intestino no se experimentan síntomas. En las infecciones masivas, especialmente si ha habido autoinfección e hiperinfección, los pacientes sufren diarrea, dolor abdominal, cefalea, anorexia y otras molestias mal definidas.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces revela la presencia de los huevos característicos de *H. nana,* con su embrión con seis ganchos y filamentos polares (fig. 76.13). El cultivo, la serología, la detección de antígenos y las técnicas de detección de ácidos nucleicos no son métodos relevantes para la detección y la identificación de *H. nana*.

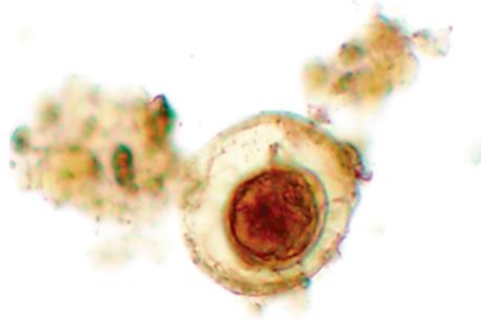


FIG. 76.13 Huevo de *Hymenolepis nana*. Los huevos tienen un diámetro de 30-45 µm y poseen una delgada cápsula que contiene un embrión con seis ganchos.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es el prazicuantel; una alternativa es la niclosamida. El tratamiento de los casos, la mejora de las condiciones sanitarias y la higiene personal adecuada, especialmente en el ambiente familiar e institucional, resultan esenciales para controlar la transmisión de *H. nana*.

Hymenolepis diminuta

Fisiología y estructura

H. diminuta, especie íntimamente relacionada con *H. nana,* es un cestodo que afecta principalmente a ratas y ratones, pero que también se encuentra en el ser humano. Difiere de *H. nana* en su longitud, ya que mide de 20 a 60 cm. El escólice carece de ganchos y los huevos son de mayor tamaño, se tiñen por la bilis y no tienen filamentos polares (fig. 76.14). El ciclo vital de *H. diminuta* es más complejo que el de *H. nana* y requiere insectos en fase larvaria («gusano de la harina») para alcanzar la fase infecciosa de cisticerco.

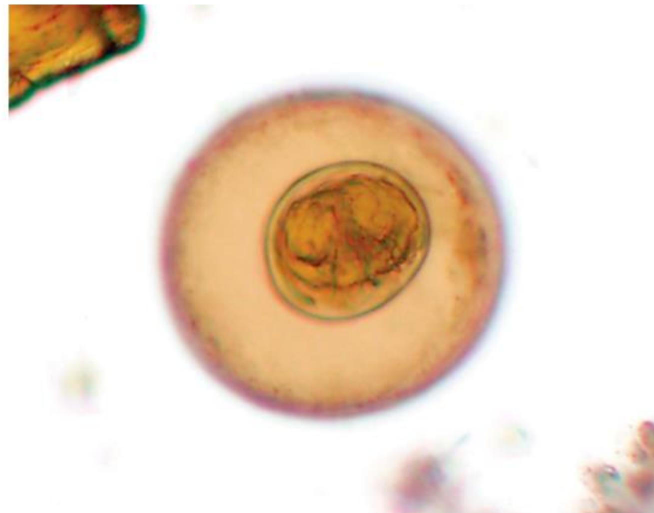


FIG. 76.14 Huevo de *Hymenolepis diminuta*. Los huevos son grandes (70-85 × 60-80 µm) y tienen un embrión con seis ganchos rodeado de una membrana que está muy separada de la cubierta externa.

Epidemiología

Se han registrado infecciones en todo el mundo, incluso en Estados Unidos. Las larvas de cucaracha o de otros insectos se infectan cuando ingieren heces de rata que transportan huevos de *H. diminuta*. El ser humano se infecta al ingerir insectos en fase larvaria (gusano de la harina) en grano contaminado (p. ej., harina, cereales).

Síndromes clínicos

Las infecciones moderadas no producen síntomas, pero una carga parasitaria más alta provoca náuseas, dolores abdominales, anorexia y diarrea.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces pone de manifiesto la presencia de los huevos teñidos de bilis que carecen de los filamentos polares característicos.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la niclosamida, con el prazicuantel como alternativa. Es esencial el control de roedores en áreas donde se produce o almacena cereal. También es importante la inspección cuidadosa de los productos derivados de cereales con el fin de detectar la presencia de insectos.

Dipylidium caninum

Fisiología y estructura

D. caninum, un pequeño cestodo que mide unos 15 cm de longitud, es principalmente un parásito de perros y gatos, pero también puede infectar al ser humano, especialmente a niños cuando dejan que sus mascotas (infectadas) les laman los labios. El ciclo vital implica el desarrollo de larvas del gusano en las pulgas de perros y gatos. Estas pulgas, cuando son aplastadas por los dientes del animal infectado, se transfieren a la lengua del niño cuando besa al animal o cuando el animal lame al niño. La deglución de la pulga infectada produce una infección intestinal.

Debido al tamaño y la forma de las proglótides maduras y terminales, *D. caninum* recibe el nombre de **tenia en semillas de calabaza.** Los huevos son muy característicos debido a que conforman grupos recubiertos de una membrana clara y fuerte. Uno de estos grupos puede llegar a contener hasta 25 huevos y rara vez se visualizan huevos sueltos.

Epidemiología

La distribución de *D. caninum* es universal, especialmente en niños. Su distribución y transmisión están directamente relacionadas con perros y gatos infectados por pulgas.

Síndromes clínicos

Las infecciones leves son asintomáticas; una mayor carga parasitaria produce malestar abdominal, prurito anal y diarrea. El prurito anal es el resultado de la migración activa de la proglótide móvil.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de heces pone de manifiesto los grupos incoloros de huevos (fig. 76.15); también pueden observarse proglótides en las heces.

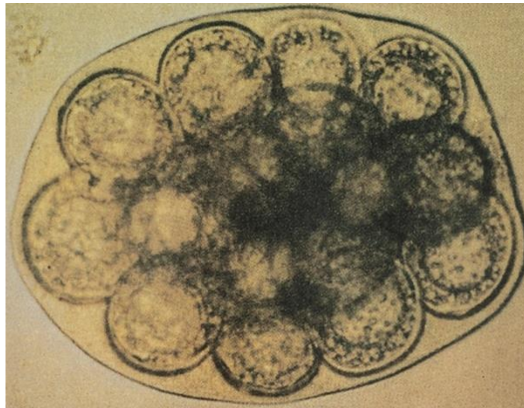


FIG. 76.15 Huevos de *Dipylidium caninum.* Rara vez se observan huevos sueltos. Lo que se encuentra con mayor frecuencia en muestras de heces son grupos de huevos que contienen de 8 a 15 oncosferas con seis ganchos englobadas en una delgada membrana. (De Murray, P.R., et al., 1999. *Manual of Clinical Microbiology,* seventh ed. American Society for Microbiology Press, Washington, DC.)

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es la niclosamida; el prazicuantel y la paromomicina son buenas alternativas. Los perros y los gatos han de ser desparasitados y no se debe permitir que laman los labios de los niños. Se debe administrar un tratamiento con el fin de erradicar las pulgas.

Bibliografía

Budke CM, Deplazes P, Torgenson PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:296–303.
Cabello FC. Salmon aquaculture and transmission of the fish tapeworm. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:169–171.
Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:107–135.
Garcia HH, Jimenez JA, Escalante H. Cestodes. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Eleventh ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2015.
Garcia HH, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:747–756.
Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. Fifth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2006.
John DT, Petri Jr WA. *Markell and Voge's Medical Parasitology*. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
Scholz T, et al. Update on the human broad tapeworm (genus *Diphyllobothrium*), including clinical relevance. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:146–160.
Sorvillo FJ, DeGiorgio C, Waterman SH. Deaths from cysticercosis. *United States Emerg Infect Dis*. 2007;13:230–235.

Estudio de un caso y preguntas

Una mujer de Minnesota presenta un cuadro de dolor abdominal y pérdida de peso. Las pruebas de laboratorio indican que sufre anemia megaloblástica. En su comunidad es conocida por sus platos caseros de pescado «gefilte» y habitualmente prueba el pescado picado condimentado antes de cocinarlo.

1. ¿Cuál de los siguientes parásitos es la causa más probable de su enfermedad?

   a. *Echinococcus granulosus.*
   b. *Diphyllobothrium latum.*
   c. *Dipylidium caninum.*
   d. *Taenia saginata.*

2. ¿Cómo establecería el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría a esta paciente?

77: Artrópodos

Una madre acude a consulta con su hija de 4 años porque refiere picor en las manos. La niña permanece en una escuela infantil durante el día mientras su madre trabaja. La niña presentaba un picor intenso y una erupción en las manos y los brazos desde hacía 2 semanas. El picor empeoró hasta llegar a perturbarle el sueño. A la exploración física la niña parecía bien nutrida y cuidada. La piel de las muñecas, las manos y los antebrazos estaba roja y excoriada. Se observaban varios «surcos» serpiginosos a los lados de los dedos, en la cara ventral de las muñecas y en el pliegue poplíteo. Varios de estos surcos estaban inflamados y empezaban a formar pústulas. La madre refirió que varios niños de la guardería empezaban a presentar el mismo trastorno.

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
2. ¿Cómo debe confirmarse el diagnóstico?
3. ¿Cómo debe tratarse a esta niña y qué consejos deben darse a la madre como prevención?
4. ¿Requiere la niña tratamiento antibiótico? Si es así, ¿cuál?
5. ¿Qué debería hacerse con el resto de los niños de la escuela infantil?

Resúmenes

Microorganismos clínicamente relevantes

Myriapoda

Palabras clave

Ciempiés, maxilípedos, *Scolopendra*, sales de Epsom, basura.

Biología, virulencia y enfermedad

- El subfilo Myriapoda (previamente Chilopoda) está formado por formas terrestres como los ciempiés.
- Los ciempiés son artrópodos traqueados alargados y multisegmentados (de 15 a más de 181 segmentos) con muchas patas.
- Tienen importancia clínica por las garras venenosas que pueden producir una picadura dolorosa con tumefacción localizada.
- La mordedura de la mayoría de los ciempiés es inofensiva para los seres humanos.

Epidemiología

- La mayoría de los ciempiés son insectívoros depredadores.
- Se encuentran en entornos oscuros y húmedos.
- El contacto con los seres humanos casi siempre se debe a la exposición accidental durante actividades en el exterior.

Diagnóstico

- Observación macroscópica del organismo típico.

Tratamiento, prevención y control

- El tratamiento de la picadura de ciempiés incluye medidas locales (p. ej., compresas, sales de Epsom).
- El control supone eliminar la basura cerca de las viviendas.

Crustacea

Palabras clave

Cangrejo, copépodo, decápodo, cangrejo de río, huésped intermedio, helminto intestinal.

Biología, virulencia y enfermedad

- Los crustáceos incluyen formas acuáticas familiares: decápodos (cangrejos, langostas, langostinos); copépodos (pulgas de agua).
- Algunos participan como huéspedes intermediarios en los ciclos vitales de diversos helmintos intestinales o sanguíneos y tisulares.

Epidemiología

- Distribución mundial.
- Enfermedades helmínticas contraídas por consumir agua contaminada, ingerir carne no cocinada del huésped intermediario.

Diagnóstico

- Identificación del parásito helmíntico específico.

Tratamiento, prevención y control

- Parásito infectante.

Chelicerata (Arachnida)

Palabras clave

Araña, escorpión, ácaro, garrapata, vector.

Biología, virulencia y enfermedad

- El subfilo Chelicerata (previamente Arachnida) incluye formas terrestres familiares como ácaros, garrapatas, arañas y escorpiones.
- Los miembros de Chelicerata no tienen alas ni antenas; los adultos tienen cuatro pares de patas.
- Los ácaros y las garrapatas actúan como vectores de enfermedades microbianas; los escorpiones y algunas arañas tienen importancia clínica por sus mordeduras o picaduras venenosas.

Epidemiología

- Arañas: montones de madera o matorrales, sótanos.
- Escorpiones: sudoeste de Estados Unidos, México, Venezuela.
- Ácaros: distribución mundial.
- Garrapatas: distribución mundial en áreas boscosas y rurales.

Diagnóstico

- Morfología macroscópica.
- Diagnóstico clínico y de laboratorio de la infección específica.
- Reconocimiento del episodio de envenenamiento.

Tratamiento, prevención y control

- Sintomático en las picaduras o mordeduras.
- Tratamiento específico de la enfermedad infecciosa.
- Ropa protectora, repelentes de insectos, eliminar los arbustos y la basura de las viviendas (interior y exterior).

Hexapoda (insectos)

Palabras clave

Insecto, mosquito, mosca, pulga, avispa, reacción local, vector.

Biología, virulencia y enfermedad

- Es la mayor y más importante de todas las clases de artrópodos.
- Supone aproximadamente el 70% de todas las especies conocidas de animales; incluye mosquitos, moscas, pulgas, piojos, cucarachas, abejas, avispas, escarabajos y polillas.
- El cuerpo está formado por cabeza, tórax y abdomen; un par de antenas, tres pares de apéndices, uno o dos pares de alas o sin alas.
- La importancia médica varía dependiendo de las partes bucales y los hábitos alimentarios, los vectores y la lesión mecánica.

Epidemiología

- Distribución mundial muy variable.

Diagnóstico

- Morfología macroscópica.
- Diagnóstico clínico y de laboratorio de la infección específica.

Tratamiento, prevención y control

- Ropa protectora, repelentes de insectos.
- Insecticidas, eliminación del hábitat.
- Tratamiento sintomático de la reacción local a la picadura.
- Extracción rápida de las garrapatas.
- Tratamiento específico de la infección.

Los artrópodos configuran el más amplio de los filos animales, que engloba más de 1 millón de especies diferentes. El filo Arthropoda está formado por animales invertebrados con cuerpo segmentado, varios pares de apéndices articulados, simetría bilateral y un exoesqueleto quitinoso rígido que se muda periódicamente a medida que se produce el crecimiento del animal. Es característico que los artrópodos se desarrollen desde el estadio de huevo hasta el adulto mediante un proceso llamado **metamorfosis.** A medida que maduran, los microorganismos pasan por diferentes estadios morfológicos: huevo, larva o ninfa, pupa (ciertos insectos) y adulto. Existen cuatro subfilos de artrópodos que tienen importancia médica según el número o la gravedad de las enfermedades que producen: Myriapoda, Crustacea, Chelicerata (Arachnida) y Hexapoda (Insecta) (tabla 77.1).

Tabla 77.1

Clases de artrópodos de importancia médica

Filo	Subfilo	Organismos
Arthropoda	Myriapoda	Ciempiés (Chilopoda), milpiés (Diplopoda)
	Crustacea	Copépodos, decápodos (cangrejos de mar y de río), pentastomas (porocefálidos)
	Chelicerata (Arachnida)	Arañas, escorpiones, ácaros, garrapatas
	Hexapoda (Insecta)	Moscas, mosquitos, piojos, pulgas, chinches, insectos con aguijón

Los artrópodos o sus larvas pueden afectar al ser humano de numerosas maneras. Muchos artrópodos se encuentran implicados de forma indirecta en la enfermedad humana: transmiten la enfermedad, pero no la producen. Los artrópodos pueden transmitir la enfermedad de manera mecánica, como sucede cuando las moscas transportan bacterias enteropatógenas de las heces a los alimentos del ser humano. Es de vital importancia la capacidad de muchos artrópodos para actuar como **vectores y huéspedes intermediarios** biológicos en la transmisión y el desarrollo de los ciclos vitales de virus, bacterias, protozoos y metazoos (tabla 77.2). Ciertos artrópodos pueden producir una lesión directa por su picadura o mordedura. Algunas especies, como piojos, aradores de la sarna o larvas que invaden tejidos, actúan como verdaderos parásitos. Y otras especies pueden actuar de parásitos y de vectores de la enfermedad.

Tabla 77.2

Selección de enfermedades humanas transmitidas por artrópodos

Vector primario o huésped intermediario	Enfermedad	Agente etiológico
CHELICERATA		
Ácaro: género *Leptotrombidium*	Enfermedades tifoideas (fiebre tsutsugamushi)	*Orientia tsutsugamushi*
Ácaro: *Liponyssoides sanguineus*	Viruela rickettsiósica	*Rickettsia akari*
Garrapata: género *Dermacentor*	Tularemia	*Francisella tularensis*
Garrapata: género *Dermacentor* y otras garrapatas del género *Ixodes*	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	*R. rickettsii*
Garrapata: género *Dermacentor*, género *Boophilus*	Fiebre Q	*Coxiella burnetii*
Garrapata: género *Dermacentor*	Fiebre por garrapatas de Colorado	*Coltivirus*
Garrapata: género *Ornithodoros*	Fiebre recurrente	Género *Borrelia*
Garrapata: género *Ixodes*	Babesiosis	*Babesia microti*
Garrapata: género *Ixodes*	Enfermedad de Lyme	*Borrelia burgdorferi*
Garrapata: *Dermacentor variabilis, Amblyomma americanum*	Ehrlichiosis	*Ehrlichia chaffeensis*

CRUSTACEA		
Copépodo: género *Cyclops*	Difilobotriasis	*Diphyllobothrium latum*
Copépodo: género *Cyclops*	Dracunculiasis	*Dracunculus medinensis*
Decápodo: cangrejos de mar y de agua dulce: varias especies de agua dulce	Paragonimiasis	*Paragonimus westermani*
HEXAPODA (INSECTA)		
Piojos: *P. humanus*	Tifus epidémico	*R. prowazekii*
Piojos: *P. humanus*	Fiebre de las trincheras	*Bartonella quintana*
Piojos: *P. humanus*	Fiebre recurrente transmitida por piojos	*Borrelia recurrentis*
Pulgas: *Xenopsylla cheopis* y otras pulgas de los roedores	Peste	*Yersinia pestis*
Pulgas: *X. cheopis*	Tifus murino	*R. typhi*
Pulgas: varias especies	Tenia del perro	*Dipylidium caninum*
Chinches: *Triatoma,* género *Panstrongylus*	Enfermedad de Chagas	*Trypanosoma cruzi*
Cucarachas: gorgojo de la harina	Tenia enana	*Hymenolepis nana*
Mosca, jejenes: género *Glossina* (mosca *tse-tse*)	Tripanosomiasis africana	*T. b. rhodesiense* y *T. b. gambiense*
Mosca, jejenes: género *Glossina* (mosca *tse-tse*)	Tripanosomiasis africana	*T. b. rhodesiense* y *T. b. gambiense*
Mosca, jejenes: género *Simulium*	Oncocercosis	*Onchocerca volvulus*
Mosca, jejenes: género *Chrysops*	Tularemia	*Francisella tularensis*
Mosca, jejenes: género *Phlebotomus,* género *Lutzomyia* (mosca de la arena)	Leishmaniasis	Género *Leishmania*
Mosca, jejenes: género *Lutzomyia* (mosca de la arena)	Bartonelosis	*B. bacilliformis*
Mosquito: género *Anopheles*	Paludismo	Género *Plasmodium*
Mosquito: *Aedes aegypti*	Fiebre amarilla	Flavivirus
Mosquito: género *Aedes*	Dengue	Flavivirus
Mosquito: *Culiseta melanura, Coquillettidia perturbans, A. vexans*	Encefalitis equina oriental	Alfavirus
Mosquito: *A. triseriatus*	Encefalitis de La Crosse	Bunyavirus
Mosquito: género *Culex*	Encefalitis de San Luis	Flavivirus
Mosquito: género *Culex*	Encefalitis equina venezolana	Alfavirus
Mosquito: *C. tarsalis*	Encefalitis equina occidental	Alfavirus
Mosquito: varios géneros	Filariasis de Bancroft	*Wuchereria bancrofti*
Mosquito: varios géneros	Filariasis malaya	Género *Brugia*
Mosquito: varios géneros	Dirofilariasis	*Dirofilaria immitis*

No es el objetivo de este capítulo realizar un estudio en detalle de la entomología médica. La intención es hacer una breve revisión de algunos aspectos importantes de las familias de los artrópodos y las relaciones que puedan tener con las enfermedades humanas. En las referencias de la bibliografía es posible encontrar información más detallada sobre los artrópodos con importancia médica y el tratamiento y el control de las infestaciones por artrópodos.

Myriapoda

Ciempiés (Chilopoda)

Fisiología y estructura

Los ciempiés son artrópodos traqueados multisegmentados (de 15 a más de 181 segmentos) alargados provistos de muchas extremidades. Su cabeza y tronco están bien definidos. El cuerpo está aplanado en sentido dorsoventral y cada segmento del tronco posee un único par de patas. Los ciempiés poseen una especie de garras venenosas o **maxilípedos** situados en el primer segmento y que utilizan para capturar a las presas. Los ciempiés se clasifican a veces como milpiés; sin embargo, los milpiés (Diplopoda) carecen de las garras venenosas de los ciempiés y tienen dos pares de patas por segmento.

Epidemiología

La mayoría de los ciempiés son insectos depredadores y se encuentran en ambientes húmedos y oscuros, como debajo de los troncos, entre la basura o en el interior de edificios abandonados. El ser humano recibe su picadura casi siempre como consecuencia de la exposición accidental a este insecto mientras realiza una actividad al aire libre.

Síndromes clínicos

Las picaduras de ciempiés pueden resultar extremadamente dolorosas y producir edema local. Las publicaciones relativas a los efectos de las picaduras de ciempiés en el ser humano son contradictorias. Se han publicado varios casos de muerte por la picadura de la especie *Scolopendra gigantea,* que se encuentra en Centroamérica, Sudamérica y en las islas Galápagos. A excepción de *Scolopendra* y otros géneros tropicales relacionados, la picadura de la mayoría de los ciempiés resulta inocua para el ser humano.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de una picadura de ciempiés se basa en medidas locales como la aplicación de compresas de bicarbonato de sodio o soluciones de sales de Epsom. El control consiste en la retirada de basuras de la proximidad de las viviendas.

Crustacea

Los crustáceos son principalmente artrópodos que respiran por branquias y que viven en agua dulce o salada. Los crustáceos de importancia médica se encuentran en el agua dulce y actúan como huéspedes intermediarios de varios gusanos o como endoparásitos (Pentastomida o gusanos «lengua») de reptiles, pájaros y mamíferos, incluidos los seres humanos (v. tabla 77.2).

Los copépodos, o pulgas de agua, están representados por los géneros *Cyclops* y *Diaptomus*. Entre los crustáceos más grandes, llamados **decápodos,** se incluyen los cangrejos de mar y de río. Estos crustáceos actúan, asimismo, como segundos huéspedes intermediarios del trematodo pulmonar *Paragonimus westermani* (v. tabla 77.2).

Copépodos

Fisiología y estructura

Los copépodos son microorganismos acuáticos. No tienen caparazón, poseen un par de maxilares y cinco pares de extremidades natatorias con dos ramificaciones. Se han descrito tanto formas libres como parásitas. Los géneros *Cyclops* y *Diaptomus* tienen importancia médica.

Los copépodos actúan como huéspedes intermediarios en el ciclo vital de varios parásitos, como *Dracunculus medinensis* (dracunculiasis), *Diphyllobothrium latum* (difilobotriasis), *Gnathostoma spinigerum* (gnatostomiasis) y el género *Spirometra* (esparganosis). Los copépodos se han asociado a un único caso de abscesos perirrectales, pero generalmente no se consideran productores de infección en el ser humano.

Epidemiología

Los copépodos tienen una distribución geográfica universal y actúan como huéspedes intermediarios en enfermedades por helmintos en Estados Unidos, Canadá, Europa y los trópicos. La infección humana causada por estos helmintos parásitos tiene su origen en la ingesta de agua contaminada por copépodos o de pescado infectado, crudo o poco cocinado. En Nueva York se han comunicado seudobrotes de copépodos en heces humanas enviadas para examen de huevos y parásitos. Se encontró que hasta el 40% de las muestras remitidas para detectar huevos y parásitos contenían copépodos, presumiblemente por contaminación del suministro de agua corriente al hospital. El único caso publicado de infección aparente por copépodos se presentó en ese centro.

Síndromes clínicos

Los signos y síntomas clínicos asociados a las infecciones por helmintos en las que los copépodos actúan como huésped intermediario se describen en los capítulos 74 y 76. El único caso de infección manifiesta por copépodos se dio en un hombre de 22 años con enfermedad de Crohn y un absceso perirrectal. El drenaje del absceso reveló la presencia de material purulento, y al realizar el examen microscópico de dicho material se observó que contenía numerosos copépodos rodeados de leucocitos. Se planteó entonces la hipótesis de que los copépodos podrían haberse introducido en las lesiones perirrectales preexistentes en baños de asiento preparados con agua del grifo que no había sido filtrada previamente y que podía haber contenido los copépodos. Aunque los copépodos que contenía el absceso eran viables y podían estar alimentándose del tejido del paciente, se creyó que era poco probable que la causa primaria del absceso fueran los copépodos.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por helmintos en las que los copépodos actúan como huésped intermediario se describe en los capítulos 74 y 76. En general, la infección se demuestra mediante la detección del microorganismo responsable de la infección por examen microscópico de material clínico.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento específico de las infecciones por helmintos asociadas a los copépodos se describe en los capítulos 74 y 76. La prevención de estas infecciones requiere seguir las medidas convencionales de salud pública, como la cloración, la filtración del agua y la cocción completa del pescado. No debe permitirse a los individuos infectados que se bañen en agua empleada para beber, y se debe evitar el agua sospechosa.

Decápodos

Entre los decápodos se incluyen langostinos, gambas, langostas, cangrejos de río y cangrejos de mar. El cefalotórax de estos animales está siempre recubierto por un caparazón. Tienen tres pares de apéndices torácicos anteriores que se modifican para formar maxilípedos de dos ramas y cinco pares posteriores que se transforman en extremidades no ramificadas. Los cangrejos de río y de mar son importantes desde el punto de vista médico como huéspedes intermediarios del trematodo pulmonar *P. westermani*. Los aspectos parasitológicos, epidemiológicos y clínicos de la infección por *P. westermani* se describen en el capítulo 75. La manera más eficaz de evitar la infección por *P. westermani* es la cocción completa de los cangrejos.

Pentastomida

Pentastómidos

Los pentastómidos, o **porocefálidos** (gusanos «lengua»), son endoparásitos hematófagos de reptiles, aves y mamíferos. Su situación taxonómica es incierta. Algunos científicos incluyen los pentastómidos entre los artrópodos debido a que sus larvas recuerdan superficialmente a las de los ácaros. Otros autores los consideran anélidos y otros los clasifican en un tipo completamente diferente. En esta revisión se considerarán como artrópodos. De acuerdo con estudios moleculares, actualmente algunos expertos consideran que los Pentastomida son una subclase de Crustacea.

Fisiología y estructura

Los pentastómidos son artrópodos degenerados, semejantes a un gusano, que viven principalmente en las vías respiratorias de reptiles, aves y mamíferos. Los pentastómidos adultos son parásitos de color blanco y cuerpo cilíndrico o aplanado que poseen dos regiones corporales bien diferenciadas: una cabeza anterior o cefalotórax y un abdomen. Los adultos son elongados y pueden llegar a alcanzar una longitud de 1-10 cm. La cabeza tiene una boca y dos pares de ganchos. Aunque el abdomen pueda parecer anillado, no está segmentado (fig. 77.1). Los pentastómidos poseen un aparato reproductor y un aparato digestivo; en cambio, carecen de aparatos circulatorio y respiratorio.



FIG. 77.1 Hembra adulta de pentastoma *(Armillifer armillatus)* fijada a la superficie respiratoria del pulmón *(flecha corta)* de una pitón. Obsérvese el corto cefalotórax *(flecha larga)* y el abdomen largo y anillado. (De Binford, C.H., Connor, D.H., 1976. *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases*, vol. 2. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.)

Los pentastómidos adultos se encuentran en los pulmones de reptiles *(Armillifer armillatus* y *Porocephalus crotali)* y en las estructuras nasales de los mamíferos *(Linguatula serrata)*. Muchos vertebrados, incluido el ser humano, pueden actuar como huéspedes intermediarios. Los huevos embrionados son eliminados por las heces o las secreciones respiratorias del huésped infectado definitivo y contaminan la vegetación y el agua, que son ingeridas a su vez por varios huéspedes intermediarios posibles (peces, roedores, cabras, corderos o el ser humano). Los huevos se albergan en el intestino y las larvas primarias atraviesan la pared intestinal para fijarse al peritoneo. Las larvas maduran en el peritoneo y se desarrollan hasta el estadio de larva infectante, se enquistan en las vísceras o mueren y se calcifican. En los cortes tisulares, las larvas enquistadas se identifican por la presencia de glándulas acidófilas, una cutícula quitinosa y ganchos prominentes en el extremo anterior del microorganismo. Por debajo de la cutícula pueden también observarse glándulas subcuticulares y fibras musculares estriadas.

El ser humano también puede contraer la infección al ingerir carne poco cocinada o infectada de huéspedes intermediarios (p. ej., cabra, cordero) que contienen larvas productoras de la infección. En este último caso, las larvas migran desde el estómago hasta los tejidos nasofaríngeos, donde se desarrollan hasta el estadio de pentastómidos adultos y producen los síntomas del **síndrome de Halzoun** (v. apartado «Síndromes clínicos» más adelante). En este caso, el ser humano se considera un huésped temporal definitivo.

Epidemiología

La mayoría de las infecciones por pentastómidos se han comunicado en Europa, África, Centroamérica y Sudamérica. La infección es frecuente en Malasia, donde los estudios necrópsicos ponen de manifiesto la **pentastomiasis** en hasta el 45% de los habitantes. Como se ha descrito anteriormente, la infección se adquiere al ingerir vegetales crudos o agua contaminada con huevos de pentastómidos o al consumir carne cruda o poco cocinada de animales infectados.

Síndromes clínicos

En la mayor parte de los casos, la infección es asintomática y se descubre accidentalmente durante una exploración radiológica (larvas calcificadas), una intervención quirúrgica o en la autopsia. Se ha hecho responsable a la infección por pentastómidos de neumonitis, neumotórax, peritonitis, meningitis, nefritis o ictericia obstructiva; sin embargo, casi siempre faltan las pruebas de una relación causal entre la enfermedad y la presencia del parásito. Se ha observado también infección localizada en el ojo, presumiblemente por inoculación directa.

El síndrome de Halzoun, producido por la fijación de los pentastomas adultos a los tejidos nasofaríngeos, se caracteriza por molestias faríngeas, tos paroxística, estornudos, disfagia y vómitos. Se ha referido algún caso aislado de asfixia.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en la identificación de un pentastómido en una muestra de biopsia obtenida en una intervención quirúrgica o en la autopsia. En las radiografías de abdomen o de tórax puede observarse ocasionalmente la presencia de larvas calcificadas, lo cual proporciona un diagnóstico de sospecha. No hay ninguna prueba serológica útil.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento no siempre está justificado. En pacientes sintomáticos debe intentarse la eliminación quirúrgica de los parásitos libres o enquistados. Las medidas de prevención consisten en cocinar suficientemente la carne y los vegetales y evitar el agua contaminada.

Chelicerata (Arachnida)

Arañas

Las arañas presentan numerosas características diferenciadas que permiten una fácil identificación. Específicamente, tienen ocho patas, carecen de antenas, poseen un cuerpo dividido en dos segmentos (cefalotórax y abdomen) y un abdomen no segmentado con orificios para el hilado en la parte posterior. Todas las arañas verdaderas producen veneno y matan a sus presas mordiéndolas; sin embargo, algunas tienen dientes **(quelíceros)** suficientemente potentes como para perforar la piel humana o un veneno capaz de producir algo más que una irritación cutánea local transitoria. Las arañas venenosas pueden clasificarse en las que producen **aracnoidismo sistémico** y las que producen **aracnoidismo necrótico.** Esta clasificación se basa en el tipo de lesión tisular producida.

El aracnoidismo sistémico está causado principalmente por tarántulas y arañas viudas negras. Las tarántulas (familia Theraphosidae) son arañas grandes y peludas que habitan en las áreas tropicales y subtropicales. Las tarántulas tienen poca importancia clínica debido a que no son muy agresivas y evitan el contacto con el entorno humano. Su mordedura produce un dolor intenso y una fase de agitación, seguida de estupor y somnolencia. La araña viuda negra, *Latrodectus mactans,* se encuentra en las regiones meridionales y occidentales de Estados Unidos. En las zonas templadas y tropicales de todos los continentes se encuentran especies relacionadas con *Latrodectus,* pero ninguna es principalmente doméstica; por tanto, sus contactos con el ser humano son limitados.

El aracnoidismo necrótico está producido por arañas que pertenecen al género *Loxosceles*. Las mordeduras de estas arañas pueden producir una lesión tisular grave. *Loxosceles reclusa,* la araña reclusa parda, es la representante de este género que tiene importancia en medicina.

Araña viuda negra

Fisiología y estructura

La araña viuda negra hembra *(L. mactans)* se reconoce fácilmente por su abdomen globoso negro lustroso, con las características marcas de color naranja o rojo en forma de reloj de arena en su superficie ventral (fig. 77.2). Las hembras tienen de 5 a 13,5 mm de longitud; los machos son mucho más pequeños.



FIG. 77.2 Hembra de la araña viuda negra *(Latrodectus mactans)*. (De Peters, W., 1992. A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine. Wolfe, London.)

El veneno de la viuda negra es una potente neurotoxina periférica que se libera a través de dos estructuras semejantes a mandíbulas (quelíceros). Solo la hembra de *Latrodectus* es peligrosa para el ser humano; la mordedura del macho, más pequeño y débil, es inocua.

Epidemiología

Estas arañas frecuentan la leña amontonada o las pilas de arbustos secos, los viejos edificios de madera, los sótanos, los troncos huecos y los retretes. Teniendo en cuenta estas localizaciones, las mordeduras suelen producirse en los genitales, las nalgas y las extremidades. La viuda negra es frecuente en el sur de Estados Unidos, pero también se encuentra en las zonas templadas y tropicales del Viejo y el Nuevo Mundo.

Síndromes clínicos

Como sucede con la mayoría de las causas de intoxicación por mordedura o picadura de artrópodos, el cuadro clínico depende de factores como la cantidad de veneno inyectado, la localización de la mordedura y la edad, el peso y la sensibilidad del paciente. Poco después de la mordedura se experimenta un dolor súbito, pero con una tumefacción local escasa o no inmediata. Esto se sigue de enrojecimiento, tumefacción y sensación de ardor. Los signos y síntomas sistémicos suelen presentarse durante la hora siguiente a la mordedura y consisten en calambres musculares, dolor torácico, náuseas, vómitos, diaforesis, espasmos intestinales y dificultades visuales. Los espasmos tetánicos abdominales capaces de producir un abdomen «en tabla» son muy característicos y pueden remedar un abdomen agudo quirúrgico. Los síntomas agudos suelen desaparecer en 48 horas; sin embargo, en los casos más graves, la parálisis y el coma pueden predecir una insuficiencia respiratoria o cardíaca. Se estima que la mortalidad por mordedura de la viuda negra es de un 4-5%.

Tratamiento, prevención y control

Los adultos sanos suelen recuperarse, pero los niños pequeños o las personas debilitadas pueden sufrir un trastorno grave por la mordedura capaz de provocar la muerte en ausencia de tratamiento. Los espasmos musculares pueden ser graves y requerir la administración de gluconato de calcio o de otros agentes relajantes musculares. El tratamiento de elección es el antídoto específico, que es eficaz cuando se administra poco después de la mordedura. Dado que se prepara a partir de suero de caballos hiperinmunizados, debe comprobarse si el paciente está sensibilizado con anterioridad a su administración. En individuos con certeza o sospecha de mordedura es aconsejable la hospitalización.

La mejor medida y la más simple para controlar la presencia de arañas en las viviendas es un buen mantenimiento. Esto implica eliminar telarañas y materiales de desecho alrededor de la vivienda y de los cobertizos adyacentes. No debe permitirse a los niños que jueguen en las pilas de leña y los almacenes de troncos.

Araña reclusa parda

Fisiología y estructura

Las arañas que producen aracnoidismo necrótico pertenecen al género *Loxosceles*. Estas arañas tienen un color de amarillo a pardo y un tamaño medio (5-10 mm de longitud), con patas relativamente largas (fig. 77.3). Casi siempre presentan dos características distintivas: una marca oscura en forma de violín en la cara dorsal del cefalotórax y seis ojos alineados en tres pares formando un semicírculo. El veneno inyectado por la araña macho o hembra es una necrotoxina que produce lesiones necróticas en los tejidos profundos; también puede tener propiedades hemolíticas.



FIG. 77.3 Hembra de la araña reclusa parda *(Loxosceles laeta)*. (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. Wolfe, London; por cortesía del Professor H. Schenone.)

Epidemiología

En América se encuentran varias especies del género *Loxosceles*. Entre ellas, *L. reclusa* en el sur y en el centro de Estados Unidos, *L. arizonica* en los estados occidentales de este país y *L. laeta* en Sudamérica. *L. reclusa* se encuentra en el exterior de las viviendas, en montones y restos de leña en climas cálidos y en los sótanos o áreas de almacenamiento en los climas fríos. *L. laeta* se encuentra en los armarios y los rincones de las habitaciones. Las arañas solo muerden al ser humano cuando son molestadas o se sienten amenazadas.

Síndromes clínicos

En un primer momento, la mordedura de las diferentes especies de *Loxosceles* es indolora; sin embargo, al cabo de varias horas el área de mordedura pica, duele y se hincha. Es frecuente que se forme una ampolla o vesícula. Los síntomas sistémicos son infrecuentes; cuando se presentan suelen consistir en escalofríos, cefalea y náuseas. Al cabo de 3 o 4 días, la ampolla se reseca y puede degenerar en una úlcera y en una necrosis radial que no desaparece, sino que continúa extendiéndose a lo largo de semanas o meses.

Puede producirse coagulación intravascular o hemólisis acompañada de hemoglobinuria e insuficiencia cardíaca y renal. Este síndrome hemolítico puede suponer un riesgo para la vida y es más frecuente tras la mordedura por *L. laeta*. En Sudamérica este síndrome recibe el nombre de **loxoscelismo visceral.**

Diagnóstico

No es posible identificar una especie de araña atendiendo exclusivamente a las características de la lesión; no obstante, el diagnóstico de sospecha se basa en la aparición de ampollas alrededor de las marcas de la mordedura y en la naturaleza de las lesiones que se desarrollan. Se debe señalar que las lesiones dérmicas necróticas se clasifican frecuentemente como loxoscelismo aunque no se sepa que la especie correspondiente esté presente en esa área. La araña puede identificarse fácilmente por las características anteriormente descritas. Se ha desarrollado un análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas para confirmar el diagnóstico de mordedura por la araña reclusa parda, pero no se emplea de manera generalizada.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la mordedura de araña reclusa parda varía y se basa en la gravedad de la reacción necrótica. En Estados Unidos, la mayoría de las mordeduras no tienen consecuencias ni requieren ningún tratamiento específico. Todo lo que puede estar indicado es la limpieza de la zona y la administración de profilaxis antitetánica y antibiótica con el fin de evitar una infección secundaria. La curación no suele presentar complicaciones y no debe practicarse desbridamiento ni exéresis durante 3-6 semanas para permitir que dé comienzo la cicatrización natural. La exéresis y el injerto de piel pueden llegar a ser necesarios en los casos que no han curado en 6-8 semanas. El tratamiento sistémico con corticoides puede ser útil para tratar el síndrome hemolítico, pero no se ha comprobado su valor en la prevención o el tratamiento de la necrosis cutánea. En Sudamérica se utiliza un antídoto para tratar el loxoscelismo visceral, pero no está disponible en Estados Unidos.

Las medidas de prevención son similares a las recomendadas para la viuda negra. En las viviendas puede controlarse la presencia de *Loxosceles* (y de otras arañas) mediante el empleo de insecticidas.

Escorpiones

Fisiología y estructura

El escorpión típico es elongado y tiene pinzas conspicuas (o **pedipalpos**) en el extremo anterior del cuerpo, cuatro pares de patas motrices y un abdomen segmentado que finaliza en un aguijón curvado y hueco semejante a una aguja (acúleo) (fig. 77.4). Cuando se molesta al escorpión, este emplea el aguijón para defenderse. Pueden picar tanto el macho como la hembra. El veneno, que se forma en dos glándulas abdominales, es inyectado a través del aguijón. La mayoría de los escorpiones no pueden perforar la piel humana o inyectar un volumen suficiente de veneno como para producir una lesión real; sin embargo, algunos son capaces de provocar picaduras dolorosas que pueden causar la muerte.



FIG. 77.4 Escorpión (género *Centruroides*). (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine.* Wolfe, London; por cortesía del Dr. J.C. Cokendolpher.)

Epidemiología

Los escorpiones considerados peligrosos pueden encontrarse en el sudoeste de Estados Unidos, en México y en Venezuela. Entre ellos figuran varias especies del género *Centruroides,* que provoca hasta 1.000 muertes al año. Son también importantes varias especies de *Tityus,* que se encuentran en Trinidad, Argentina, Brasil, Guyana y Venezuela. Una picadura mortal por escorpión es más probable en niños menores de 5 años.

Los escorpiones son animales nocturnos y durante el día se esconden debajo de piedras o troncos y en otros lugares húmedos y oscuros. Invaden las habitaciones por la noche y se esconden en zapatos, toallas, ropa y armarios.

Síndromes clínicos

El efecto de la picadura de un escorpión es muy variable y depende de factores como la especie y la edad del escorpión, el tipo y la cantidad de veneno inyectado y la edad, el peso y la sensibilidad de la persona afectada. Aunque la picadura de la mayoría de los escorpiones es poco tóxica y produce exclusivamente síntomas locales, otras picaduras pueden ser graves. Los escorpiones generan dos tipos de veneno: una neurotoxina y una toxina hemorrágica o hemolítica. La toxina hemolítica es responsable de las reacciones locales en el sitio de la picadura, como dolor urente irradiado, edema, decoloración y necrosis. La toxina neurotóxica produce una reacción local mínima, pero efectos sistémicos importantes, como escalofríos, diaforesis, aumento de la salivación, dificultades del habla y la deglución, espasmos musculares, taquicardia y convulsiones generalizadas. En los casos más graves puede producirse la muerte por edema pulmonar y parálisis respiratoria.

Diagnóstico

Los signos y síntomas locales y sistémicos, junto con los indicios físicos de un único punto de penetración en la piel, suelen bastar para establecer el diagnóstico. El paciente puede haber visto el escorpión o incluso llevarlo a consulta para su identificación. Aunque los escorpiones son relativamente fáciles de identificar, es importante recordar que otros arácnidos no venenosos pueden ser muy parecidos. Si surge alguna duda taxonómica debe consultarse a un entomólogo o a un parasitólogo.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las picaduras de escorpión es variable. En ausencia de síntomas sistémicos es posible que solo sea necesario un tratamiento paliativo. El dolor puede aliviarse con analgésicos o con la inyección local de lidocaína; sin embargo, deben evitarse los opiáceos, ya que parecen potenciar la toxicidad. La crioterapia local (bolsas frías) puede reducir el edema y retrasar la absorción sistémica de la toxina. Las compresas calientes producen vasodilatación y pueden acelerar la distribución sistémica de la toxina. Se dispone de un antídoto dotado de eficacia cuando se administra poco después de la picadura. El antídoto habitualmente es específico de especie, y sin la identificación del organismo responsable se administraría de forma empírica de acuerdo con la especie más frecuente en la zona. Los niños muy pequeños con síntomas sistémicos deben tratarse como una urgencia médica. Los síntomas sistémicos y el *shock* deben tratarse con las medidas de soporte adecuadas.

Las medidas preventivas consisten en el uso de pesticidas químicos para reducir la población de escorpiones. La limpieza de los alrededores de la vivienda puede reducir el número de lugares donde los escorpiones se esconden y se alimentan.

Ácaros

Los ácaros son pequeños artrópodos que se caracterizan por tener un cuerpo de forma sacular, con ocho patas y sin antenas. Hay un gran número de especies de ácaros de vida libre o asociados a otros vertebrados (p. ej., aves, roedores); pueden producir dermatitis en el ser humano en raras ocasiones. El número de ácaros que se consideran verdaderos parásitos del ser humano o que plantean problemas médicos reales es pequeño y se limita a los ácaros de casa *(Liponyssoides sanguineus),* los ácaros de la sarna *(Sarcoptes scabiei),* el ácaro de los folículos humanos *(Demodex folliculorum)* y las larvas de los ácaros de la familia de los trombicúlidos (*Leptotrombidium deliense* o *L. akamushi*). Los ácaros afectan al ser humano de tres maneras: 1) producen dermatitis; 2) actúan como vectores de enfermedades infecciosas, y 3) actúan como fuente de alérgenos.

Ácaros de la sarna

Fisiología y estructura

El ácaro de la sarna *(S. scabiei)* es la causa de una enfermedad infecciosa de la piel que recibe el nombre de **sarna.** El ácaro adulto tiene una longitud de 300-400 µm y un cuerpo de forma sacular ovoide en el que el primer y el segundo par de patas están muy separados del tercero y el cuarto (fig. 77.5). El cuerpo tiene pelos, espinas y crestas paralelas en sentido transversal. Los huevos miden entre 100 y 150 µm.

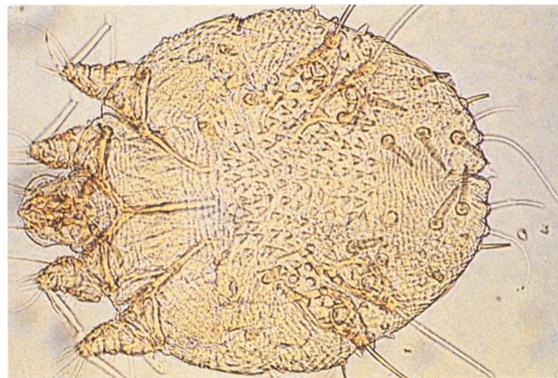


FIG. 77.5 Ácaro de la sarna (género *Sarcoptes*). (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine.* Wolfe, London.)

El ácaro adulto penetra en la piel y crea surcos serpiginosos en las capas más superficiales de la epidermis. El ácaro hembra deposita sus huevos en los surcos, y los estadios de larva y ninfa en los que se transforman también crean surcos en la piel. El ácaro hembra se desarrolla en los surcos epidérmicos, en los que deposita huevos y heces durante un período de hasta 2 meses. Es característico que las zonas de infestación preferidas sean los pliegues interdigitales y poplíteos, la muñeca, la región inguinal y los pliegues inframamarios. La presencia del ácaro y de sus secreciones produce un picor intenso en las áreas afectadas. El ácaro es un parásito obligado y puede perpetuarse por sí solo de forma indefinida en el huésped.

Epidemiología

La sarna es una enfermedad cosmopolita con una prevalencia global estimada en 300 millones de casos. El ácaro es un parásito obligado del ser humano y de los animales domésticos; sin embargo, puede sobrevivir entre horas y días fuera del huésped, facilitando su diseminación. La transmisión se produce por contacto directo o por contacto con objetos contaminados, como la ropa. La transmisión sexual está bien documentada. El rascado y la transferencia del ácaro a través de las manos del individuo afectado comportan la diseminación de la infección a otras partes del cuerpo. La sarna puede adquirir proporciones epidémicas en situaciones de hacinamiento, como en guarderías, residencias de ancianos, campos militares y cárceles.

Síndromes clínicos

El síntoma diagnóstico más destacado es el intenso picor, normalmente en los pliegues interdigitales y los costados de las manos, las nalgas, los genitales externos, las muñecas y los codos. Las lesiones no complicadas adoptan el aspecto de un túnel cutáneo corto y algo sobreelevado. Al final del túnel se suele encontrar una vesícula que contiene el ácaro hembra. El prurito intenso suele llegar a generar excoriaciones de la piel por rascado, lo que a su vez produce costras y una infección bacteriana secundaria. Los pacientes sufren los primeros síntomas al cabo de semanas o meses tras la exposición; sin embargo, el período de incubación puede ser solo de 1-4 días en individuos sensibilizados por una exposición anterior. La hipersensibilidad del huésped (retardada o de tipo IV) desempeña probablemente un destacado papel en la determinación de las variables manifestaciones clínicas de la sarna.

Algunos individuos inmunodeprimidos pueden desarrollar una variedad de sarna conocida como **sarna noruega,** que se caracteriza por una dermatitis generalizada con descamación y formación de costras extensas y por la presencia de miles de ácaros en la epidermis. Esta enfermedad es muy contagiosa y sugiere que la inmunidad del huésped también desempeña una función en el control de *S. scabiei*.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la sarna se basa en las lesiones características y en su distribución. El diagnóstico definitivo de esta entidad depende de la observación del ácaro en las muestras de raspado de piel. Puesto que el adulto se suele encontrar en las partes terminales de un túnel reciente, es mejor raspar en estas áreas. La muestra se coloca en un portaobjetos limpio, se diluye añadiendo una o dos gotas de solución de hidróxido de potasio al 20%, se cubre con un cubreobjetos y se examina con un microscopio a bajo aumento. Con experiencia pueden reconocerse los ácaros y los huevos. La biopsia cutánea también puede revelar la presencia de ácaros y huevos en los cortes tisulares.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento estándar y más eficaz de la sarna se basa en el empleo de hexacloruro de gammabenceno (lindano) al 1% en loción. Resultan eficaces una o dos aplicaciones (de la cabeza a los pies) a intervalos semanales. El lindano se absorbe a través de la piel; las aplicaciones repetidas pueden resultar tóxicas. Por esta razón no es aconsejable utilizarlo en lactantes, niños pequeños o mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Recientemente, una crema de permetrina al 5% ha sustituido a las soluciones de lindano como tratamiento de elección de la sarna. Los ensayos clínicos han demostrado que la permetrina es más eficaz y menos tóxica que el lindano. Otros preparados empleados para tratar la sarna son la ivermectina oral, los preparados de sulfuro de crotamitón (6%), el benzoato de bencilo y el monosulfuro de tetraetiltiuram. Los dos últimos no están disponibles en Estados Unidos.

La prevención primaria de la sarna se consigue con hábitos higiénicos correctos, una higiene personal adecuada y un lavado rutinario de las prendas de vestir y la ropa de cama. Las medidas secundarias son la identificación y el tratamiento de las personas infectadas y, posiblemente, de sus contactos domésticos y sexuales. En una situación epidémica puede llegar a ser necesario el tratamiento simultáneo de todas las personas afectadas y sus contactos. A esto debe seguir una limpieza completa del entorno (p. ej., hervir toda la ropa) y una vigilancia permanente para evitar las recaídas.

Ácaros de los folículos humanos

Fisiología y estructura

Los ácaros de los folículos humanos comprenden dos especies del género *Demodex: D. folliculorum* y *D. brevis*. Estos ácaros son unos pequeños microorganismos (de 0,1 a 0,4 mm) de cuerpo agusanado, cuatro pares de extremidades gruesas y cortas y un abdomen anillado. *D. folliculorum* parasita los folículos pilosos de la cara de la mayoría de los adultos, mientras que *D. brevis* se encuentra en las glándulas sebáceas de la cabeza y el tronco.

Epidemiología

Los microorganismos pertenecientes al género *Demodex* son parásitos obligados de los tegumentos humanos y su distribución es cosmopolita. La infestación es infrecuente en el niño y aumenta al llegar a la pubertad. Se estima que del 50 al 100% de los adultos están infestados por estos ácaros.

Síndromes clínicos

No se ha definido adecuadamente la función del género *Demodex* en la enfermedad humana (caso clínico 77.1). Se ha asociado a acné, espinillas, blefaritis, anomalías del cuero cabelludo y erupciones en el tronco. Más reciente es la descripción de foliculitis papilar extensa como resultado de la infestación por *Demodex* en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Factores como una mala higiene personal, un aumento de la producción de sebo, la hipersensibilidad a los ácaros y la inmunodepresión pueden aumentar la vulnerabilidad del huésped e incrementar la frecuencia de la infestación clínica por *Demodex*. La mayoría de los individuos infestados por estos ácaros están asintomáticos.

Caso clínico 77.1 Foliculitis por *Demodex*

Antille y cols. (*Arch Dermatol* 140:457-460, 2004) publicaron un caso de foliculitis por *Demodex* en un hombre de 49 años. El paciente sufría rosácea desde hacía 12 años y consultó por una rosácea telangiectásica y papular en las mejillas y la frente. Su situación había empeorado de forma progresiva a pesar de los tratamientos intermitentes con ciprofloxacino. Seis meses antes, el paciente había suspendido todos los tratamientos, salvo los antihipertensivos y los hipouricemiantes. El tratamiento alternante con solución de clindamicina y pomada de tacrolimús al 0,03% una vez al día tuvo buenos resultados inicialmente y el paciente lo toleró bien. Sin embargo, a las 3 semanas el paciente presentó un brote agudo con eritema intenso y extensa formación de pústulas. Un frotis de la pústula mostró abundantes ácaros de tipo *Demodex,* que también se reconocieron en la muestra de biopsia que confirmó el diagnóstico de rosácea. Se suspendió el tratamiento con tacrolimús y el brote se resolvió con rapidez con ciprofloxacino sistémico. El tratamiento con ciprofloxacino se interrumpió 1 mes después y no se observaron recaídas tras 11 meses de seguimiento. Este caso es un ejemplo de una situación en la que las propiedades inmunodepresoras del tacrolimús indujeron el sobrecrecimiento del ácaro folicular *Demodex,* que ocasionó una dermatitis pustulosa.

Diagnóstico

Los ácaros pueden observarse microscópicamente en material extraído del folículo infectado. Pueden encontrarse de forma casual al estudiar cortes histológicos de la piel de la cara.

Tratamiento

El tratamiento eficaz consiste en una única aplicación de hexacloruro de gammabenceno al 1%.

Larvas de los ácaros de la familia de los trombicúlidos

Fisiología y estructura

Las larvas de los ácaros de la familia Trombiculidae infectan al ser humano o a otros vertebrados y producen una dermatitis grave. Tienen tres pares de patas y están recubiertas por pelos en forma de pluma con una ramificación característica. Los ácaros adultos de la familia Trombiculidae infestan la hierba y los arbustos.

Las larvas adoptan el aspecto de pequeñas manchas rojizas apenas visibles sobre la piel, de la que ingieren sus componentes líquidos mediante los ganchos de la boca. Es característico que las larvas se fijen en áreas de la piel donde la ropa se ciñe, como muñecas, tobillos, ingles, axilas y cintura. Tras alimentarse, las larvas caen al suelo, con el que se mezclan y donde se transforman en ninfas y en adultos.

Epidemiología

Entre las larvas que tienen importancia en Estados Unidos se incluyen las larvas de *Eutrombicula alfreddugesi* y *Eutrombicula splendens*. En Europa, la especie más importante es la larva del ácaro de las cosechas, *Trombicula autumnalis*. Las larvas constituyen un problema particular para los amantes de la vida al aire libre, las acampadas y las comidas campestres. En Europa y América se asocian a lesiones muy pruriginosas; sin embargo, en Asia, Australia y en la costa oeste del Pacífico actúan como vectores de la enfermedad tifoidea o fiebre tsutsugamushi *(Orientia tsutsugamushi)* (v. tabla 77.2 y cap. 34).

Síndromes clínicos

La saliva inyectada en la piel en el momento de la fijación del ácaro produce un prurito intenso y dermatitis. Las lesiones cutáneas adoptan el aspecto de pequeñas marcas eritematosas que progresan hacia pápulas y pueden persistir a lo largo de varias semanas. En el centro del área edematosa y enrojecida puede apreciarse la larva del ácaro. La irritación puede ser tan grave que llega a producir fiebre y a despertar al paciente. Puede aparecer una infección bacteriana secundaria de las lesiones excoriadas.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las dermatitis debidas a larvas es principalmente sintomático y se basa en antipruriginosos, antihistamínicos y corticoides. El uso de repelentes para insectos como la *N*,*N*-9-dietil- *m*-toluamida (DEET) puede suponer una medida preventiva para las personas que viajan a áreas infestadas por las larvas.

Garrapatas

Fisiología y estructura

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos de un número variable de vertebrados, incluido el ser humano. Las garrapatas son más oportunistas que específicas de un huésped y succionan la sangre de animales tanto grandes como pequeños. Las garrapatas tienen un ciclo vital dividido en cuatro estadios: huevo, larva, ninfa y adulto. Aunque las larvas, las ninfas y los adultos son hematófagos, normalmente la picadura del ser humano se debe a microorganismos adultos.

Las garrapatas se distribuyen en dos grandes familias: Ixodidae, o garrapatas duras, y Argasidae, o garrapatas blandas. Las garrapatas blandas tienen un cuerpo coriáceo que carece de una placa dorsal dura o escudo. Las piezas bucales no son claramente visibles desde arriba (fig. 77.6). Las garrapatas duras tienen una placa dorsal y las piezas bucales son claramente visibles desde arriba (fig. 77.7). Tanto las garrapatas duras como las blandas son ectoparásitos del ser humano. Las blandas difieren de las duras principalmente en su conducta alimentaria. Las blandas se llenan de sangre en cuestión de minutos o como máximo en unas horas, mientras que las duras se alimentan poco a poco y tardan hasta 7-9 días en llenarse de sangre.

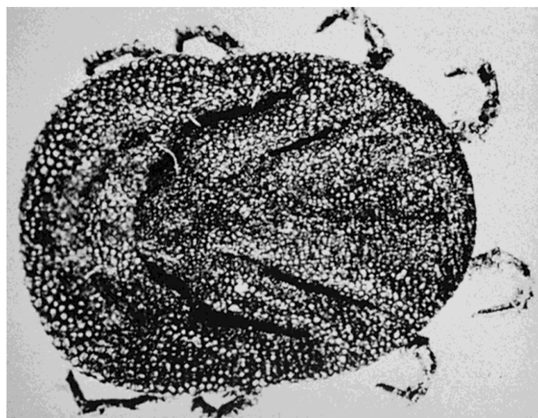


FIG. 77.6 Garrapata blanda (género *Ornithodoros*). (De Strickland, G.T., 1991. *Hunter's Tropical Medicine*, seventh ed. WB Saunders, Philadelphia, PA.)



FIG. 77.7 Garrapata dura *(Ixodes dammini).* (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine.* Wolfe, London; por cortesía del Professor A. Spielman.)

Epidemiología

Se encuentran garrapatas en áreas boscosas y rurales de todo el mundo. En Norteamérica, las especies más importantes de garrapatas duras son *Dermacentor variabilis* (la garrapata americana del perro), *D. andersoni* (la garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), *Amblyomma americanum* (la garrapata estrella solitaria), *Rhipicephalus sanguineus* (la garrapata del perro pardo) e *Ixodes dammini* (la garrapata del ciervo). La distribución de estas garrapatas en Estados Unidos es variable y son importantes vectores de varias enfermedades infecciosas, como la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (género *Dermacentor*), la tularemia y la fiebre Q (género *Dermacentor*), la enfermedad de Lyme (género *Ixodes*), la babesiosis (género *Ixodes*) y la ehrlichiosis (*D. variabilis* y *A. americanum*) (v. tabla 77.2). Las garrapatas blandas del género *Ornithodoros* transmiten las espiroquetas implicadas en la fiebre recurrente (género *Borrelia*) en áreas limitadas de los estados del oeste de Estados Unidos (v. tabla 77.2). En general, los individuos con mayor riesgo de exposición son los que practican actividades al aire libre en áreas boscosas. La exposición a las garrapatas también puede producirse durante estancias en cabañas en las que haya pequeños roedores, que suelen actuar como huéspedes de las garrapatas y otros ectoparásitos.

Síndromes clínicos

La mordedura de la garrapata suele tener pocas consecuencias; se limitan a la formación de pápulas eritematosas (caso clínico 77.2). Las consecuencias más graves de las picaduras son el desarrollo de un tipo de parálisis (parálisis por garrapata) o una reacción de hipersensibilidad (alergia por carne roja) por acción de las sustancias que libera la garrapata mientras se alimenta, así como la transmisión de un número variable de enfermedades por rickettsias, virus, bacterias, espiroquetas y protozoos, características del ser humano y de otros animales.

Caso clínico 77.2 Fiebre por picadura de la garrapata africana

Owen y cols. (*Arch Dermatol* 142:1312-1314, 2006) describieron el caso de una mujer de mediana edad que regresó de un viaje a misiones en Zimbabue con un proceso seudogripal y una escara de inoculación; la paciente refirió también un viaje a una granja de animales de caza. La biopsia de la lesión cutánea reveló un patrón histopatológico compatible con origen infeccioso y la inmunohistoquímica confirmó la presencia de rickettsias. A la vista de la historia de la paciente y el conjunto clínico de signos y síntomas, se estableció el diagnóstico de fiebre por picadura de la garrapata africana. La paciente recibió doxiciclina y evolucionó sin complicaciones.

La fiebre por picadura de la garrapata africana es una enfermedad por *Rickettsia africae* cuya importancia ha aumentado últimamente como causa de enfermedad en los viajeros internacionales. El vector es la garrapata *Amblyomma,* que es endémica en el África subsahariana. Se trata de un ejemplo de una de las múltiples enfermedades por rickettsias que transmiten las garrapatas.

Las garrapatas pueden fijarse en cualquier parte del cuerpo, pero las localizaciones más frecuentes son la línea de implantación del pelo, el cuero cabelludo, las orejas, las axilas y las ingles. Normalmente, la mordedura inicial es indolora y la presencia de la garrapata puede pasar inadvertida durante las horas siguientes al contacto. Tras la caída o la retirada manual de la garrapata, el área puede enrojecerse y puede aparecer dolor y prurito. La herida puede infectarse de forma secundaria y necrosarse, siendo necesario el tratamiento antibiótico. Debe señalarse que tras la extracción de la garrapata es frecuente que las piezas bucales continúen fijadas a la piel. La extracción de las piezas bucales no es fundamental; posteriormente quedarán englobadas como un cuerpo extraño o se eliminarán en el proceso de rascado.

Se han comunicado casos de **parálisis de la garrapata** por tres especies: *D. andersoni, D. variabilis* y *A. americanum*. Se caracteriza por una parálisis flácida ascendente, fiebre e intoxicación general, que puede provocar insuficiencia respiratoria y la muerte. La parálisis se debe a las sustancias tóxicas liberadas en la saliva de la garrapata y puede detenerse al retirar la garrapata. La parálisis por garrapatas se observa con mayor frecuencia en niños pequeños y cuando la fijación de la garrapata tiene lugar sobre el sistema nervioso central (p. ej., cuero cabelludo, cabeza, cuello).

Una enigmática **alergia por carne roja** se ha asociado a las mordeduras de la garrapata estrella solitaria en la zona oriental de Estados Unidos. También se han comunicado asociaciones parecidas en Europa y Australia, con garrapatas de ovejas *(I. ricinus)* y garrapatas paralíticas *(I. holocyclus)*, respectivamente, que aparentemente son las culpables. Una reacción de hipersensibilidad grave al tratamiento con cetuximab parece estar limitada geográficamente y se debe a una reactividad de la IgE con la **galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-gal).** Esta reactividad de la IgE también se asocia a una nueva alergia por carne roja que se manifiesta con urticaria o anafilaxis a las 3-6 horas de haber ingerido carne de vacuno, cerdo o cordero. El inicio tardío de los síntomas distingue esta alergia por carne roja de otras alergias alimentarias. Los pacientes recuerdan varias mordeduras recientes de garrapatas y, posteriormente, los estudios detallados de casos individuales, una asociación epidemiológica entre la IgE anti-alfa-gal y las mordeduras de la garrapata estrella solitaria y la correlación entre la IgE con proteínas de la garrapata han aportado pruebas relativas a la causalidad. La mayoría de los pacientes tienen un grupo sanguíneo diferente a B, lo que concuerda biológicamente con la similitud estructural del alfa-gal y determinantes del grupo sanguíneo B. El alfa-gal es uno de los componentes principales de los tejidos internos de la garrapata, lo que explica que las asociaciones demostradas sean biológicamente viables. No se ha descrito ningún tratamiento específico, aparte de evitar el consumo de carne roja y las mordeduras de las garrapatas; aparentemente, la alergia se resuelve si no se repiten las mordeduras de las garrapatas. Este ejemplo de lesión directa tardía inusual causado por artrópodos sigue sin comprenderse en su totalidad.

Las garrapatas están también implicadas en la transmisión de infecciones como la enfermedad de Lyme, la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis, la fiebre de Colorado, la fiebre recurrente, la tularemia, la fiebre Q y la babesiosis (v. tabla 77.2). Se remite al lector a las secciones correspondientes de esta obra para una mayor profundización en los aspectos clínicos y microbiológicos de estas infecciones (v. caps. 29, 32, 34 y 73).

Diagnóstico

El diagnóstico de mordedura de garrapata y de enfermedad transmitida por garrapata se basa en el hallazgo de la garrapata o en los antecedentes de exposición en áreas infestadas. La identificación de una garrapata como forma adulta suele ser fácil y se fundamenta en la observación de un microorganismo aplanado en sentido dorsoventral que posee cuatro pares de patas y carece de segmentación visible del cuerpo (v. figs. 77.6 y 77.7). Si se desea una mejor identificación debe consultarse a un entomólogo o a un parasitólogo. El diagnóstico de cada enfermedad transmitida por garrapatas se describe en los apartados correspondientes de esta obra (v. caps. 29, 32, 34 y 73).

Tratamiento, prevención y control

La rápida retirada de la garrapata fijada tiene una gran importancia; puede conseguirse mediante una tracción continua del cuerpo de la garrapata, cogiéndola con unas pinzas lo más cerca posible de la piel. Debe tenerse cuidado de no girar o aplastar la garrapata, ya que la mandíbula podría quedar fijada a la piel o inyectar material potencialmente infeccioso en la herida. Tras la retirada se debe lavar la herida y observar la aparición de signos de infección secundaria. Dado que las garrapatas pueden ser portadoras de patógenos de gran capacidad infecciosa, el médico ha de adoptar las medidas de precaución adecuadas (p. ej., empleo de guantes, lavado de manos, eliminación de forma adecuada de las garrapatas y el material contaminado) durante la extracción de la garrapata. Dicha extracción es obligatoria en los casos de parálisis por garrapatas. Si no se extrae la garrapata se puede producir tetraplejía y parálisis respiratoria; la tasa de letalidad si no se extrae la garrapata es próxima al 10%. Generalmente se produce la recuperación completa en las 48 horas siguientes a la extracción.

Entre las medidas de prevención en las áreas infestadas se incluye el empleo de ropa protectora que se ciña a los tobillos, las muñecas, la cintura y el cuello para que las garrapatas no puedan acceder a la piel. Los repelentes de insectos, como la DEET, suelen ser eficaces. Tras la visita a un área infestada debe realizarse una inspección completa de las personas y los animales domésticos que la hayan visitado.

Hexapoda (Insecta)

Los insectos, o **hexápodos,** son la clase más importante y numerosa de artrópodos y representan aproximadamente el 70% de las especies conocidas del reino animal. En los insectos se incluyen animales como mosquitos, moscas, pulgas, piojos, cucarachas, escarabajos, avispas, abejas y polillas, por nombrar unos pocos. El cuerpo del insecto está dividido en tres partes (cabeza, tórax y abdomen) y está dotado de un par de antenas, tres pares de patas y uno o dos pares de alas en caso de poseerlas. La importancia médica de un insecto guarda relación con su forma de vida, sobre todo con sus hábitos alimentarios y la forma de sus mandíbulas. Los insectos pueden ser vectores de gran número de patógenos, bacterias, virus, protozoos y metazoos. Ciertos insectos actúan únicamente como vectores para la transmisión de patógenos, mientras que otros actúan como huéspedes en los que los patógenos se multiplican o llevan a cabo alguna etapa de su ciclo vital. Los métodos por los que un insecto transmite los patógenos son variables y se comentan más adelante. Los insectos también pueden ser patógenos y provocar una lesión mecánica por la picadura, una lesión química por la inyección de toxinas o una reacción alérgica a materiales transmitidos por la picadura o la mordedura. Hay más de 30 órdenes de insectos, pero en esta sección solo se comentarán los más relevantes.

Dípteros hematófagos

El orden más amplio de insectos voladores es el de los dípteros. Todos los dípteros tienen un par de alas membranosas funcionantes y varias modificaciones de la boca, adaptada para perforar la piel y succionar sangre o líquidos tisulares. Su característica más importante es su papel como vector mecánico o biológico de varias enfermedades infecciosas, como leishmaniasis, tripanosomiasis, paludismo, filariasis, oncocercosis, tularemia, bartonelosis y encefalitis víricas (v. tabla 77.2). Entre los dípteros hematófagos se incluyen mosquitos, flebotomos y moscas negras, todos ellos capaces de transmitir enfermedades al ser humano. Otros dípteros, como los tábanos, pueden producir picaduras muy dolorosas, pero no se considera que sean capaces de transmitir patógenos humanos. Aunque la mosca común habitualmente no pica, puede transmitir mecánicamente infecciones de tipo bacteriano, vírico o protozoario al huésped humano. Las enfermedades infecciosas transmitidas por los dípteros hematófagos se describen en otros capítulos de esta obra (v. caps. 29, 73 y 74). Los siguientes apartados tratan solamente de las lesiones asociadas a la picadura de estos insectos y de los efectos de las sustancias salivales introducidas en la piel y los tejidos del ser humano.

Mosquitos

Fisiología y estructura

El mosquito adulto es un insecto de pequeño tamaño que posee patas delicadas, un par de alas, antenas largas y unas piezas bucales muy elongadas adaptadas a la perforación y la succión. Las dos principales subfamilias de mosquitos (familia Culicidae), Anophelinae y Culicinae, comparten ciertas similitudes en sus ciclos vitales y en su desarrollo. Depositan los huevos en el agua o en su proximidad y se alimentan de néctar y de azúcares. Las hembras de la mayoría de las especies se alimentan también de sangre, que es necesaria para cada puesta de 100-200 huevos. Las hembras se alimentan de sangre cada 2-4 días. En el acto de alimentarse, la hembra inyecta saliva, con lo que produce una lesión mecánica y puede transmitir enfermedades o producir reacciones inmunes inmediatas o retardadas.

Epidemiología

Dentro de la subfamilia Anophelinae, el género *Anopheles* engloba las especies responsables de la transmisión del paludismo al ser humano. En los trópicos, estos mosquitos crían en relación con las lluvias. La capacidad de estas especies de transmitir el paludismo es variable, y en cada área geográfica el número de especies que actúan como vectores de la enfermedad es pequeño. *A. gambiae* es un importante vector del paludismo en el África subsahariana.

Los mosquitos del género *Aedes,* el género más amplio dentro de la subfamilia Culicinae, se localizan en todos los hábitats desde los trópicos al Ártico. Esta especie puede llegar a desarrollar una población muy numerosa en regiones pantanosas o de tundra, en pastos o en zona inundadas y ejerce un gran impacto sobre la vida salvaje, el ganado y el ser humano. *A. aegypti,* el mosquito de la fiebre amarilla, suele desarrollarse en contenedores sintéticos por el ser humano (macetas, canalones, latas) y es el vector primario de la fiebre amarilla y del dengue en los entornos urbanos de todo el mundo.

Síndromes clínicos

La lesión mecánica producida por el mosquito al alimentarse suele ser mínima, pero puede acompañarse de cierto dolor e irritación. A la picadura le sigue en cuestión de minutos la aparición de una vesícula pequeña y plana rodeada de un halo rojo. La reacción retardada consiste en picor, tumefacción y enrojecimiento de la región afectada. Como resultado del rascado puede producirse una infección secundaria.

Tratamiento, prevención y control

La picadura de un mosquito no suele obligar al paciente a buscar asistencia médica, a no ser que presente una infección secundaria. Los anestésicos locales o los antihistamínicos pueden ser útiles para tratar las reacciones a la picadura.

Entre las medidas preventivas en áreas infestadas por mosquitos se incluye el empleo de mosquiteras en las ventanas, mallas y ropa protectora. Los repelentes de insectos, como la DEET, suelen ser eficaces. En algunas regiones han tenido éxito las medidas de control de los mosquitos basadas en el uso de insecticidas.

Jejenes y mosquitos de agua

Fisiología y estructura

Los ceratopogónidos representan una gran variedad de himenópteros de pequeño tamaño que reciben el nombre de jejenes y mosquitos de agua. La mayoría de los mosquitos que atacan al ser humano pertenecen al género *Culicoides;* son pequeños (0,5-4 mm de longitud) y suficientemente delgados como para atravesar las mallas de los mosquiteros normales. Las hembras succionan sangre y suelen alimentarse al atardecer, momento en el que pueden atacar en masa.

Epidemiología

Estos insectos pueden llegar a constituir una plaga en las playas y áreas de esparcimiento cercanas a marismas de agua salada. Los insectos del género *Culicoides* son los principales vectores de la filariasis en África y en los trópicos del Nuevo Mundo.

Síndromes clínicos

Las piezas bucales tienen forma de bisturí y su picadura es dolorosa. Las lesiones locales producidas por la picadura pueden durar horas o días.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento local es paliativo; se utilizan lociones, anestésicos y medidas antisépticas. El tratamiento de las zonas de cría con pesticidas y repelentes puede ser útil frente a alguna de las especies implicadas con mayor frecuencia en estas plagas.

Flebotomos

Fisiología y estructura

Los flebotomos pertenecen a la única subfamilia de Psychodidae: Phlebotominae. Son insectos pequeños (1-3 mm), delgados, peludos y de vuelo débil que succionan la sangre del ser humano, perros y roedores. Transmiten varias infecciones, como la leishmaniasis (v. tabla 77.2). El insecto hembra contrae la infección cuando se alimenta de una persona infectada.

Epidemiología

Las larvas de los flebotomos se desarrollan en ambientes no acuáticos, como el suelo húmedo, las paredes de piedra y los escombros. En muchas áreas, los flebotomos representan una plaga. Actúan también como vectores de enfermedades infecciosas, como la leishmaniasis en el Mediterráneo, Oriente Medio, Asia y Latinoamérica.

Síndromes clínicos

La picadura puede ser dolorosa y pruriginosa. Las personas sensibilizadas pueden sufrir una reacción alérgica. La fiebre por flebotomos se caracteriza por cefalea frontal importante, malestar, dolor retroorbitario, anorexia y náuseas.

Flebotomos

Fisiología y estructura

Los flebotomos pertenecen a la única subfamilia de Psychodidae: Phlebotominae. Son insectos pequeños (1-3 mm), delgados, peludos y de vuelo débil que succionan la sangre del ser humano, perros y roedores. Transmiten varias infecciones, como la leishmaniasis (v. tabla 77.2). El insecto hembra contrae la infección cuando se alimenta de una persona infectada.

Epidemiología

Las larvas de los flebotomos se desarrollan en ambientes no acuáticos, como el suelo húmedo, las paredes de piedra y los escombros. En muchas áreas, los flebotomos representan una plaga. Actúan también como vectores de enfermedades infecciosas, como la leishmaniasis en el Mediterráneo, Oriente Medio, Asia y Latinoamérica.

Síndromes clínicos

La picadura puede ser dolorosa y pruriginosa. Las personas sensibilizadas pueden sufrir una reacción alérgica. La fiebre por flebotomos se caracteriza por cefalea frontal importante, malestar, dolor retroorbitario, anorexia y náuseas.

Tratamiento, prevención y control

Los flebotomos son sensibles a los insecticidas, que deben aplicarse en las zonas de cría y en los mosquiteros de las ventanas. También pueden resultar útiles varios repelentes de insectos.

Simúlidos

Fisiología y estructura

Los miembros de la familia Simuliidae reciben el nombre común de **moscas negras** o **moscas de los bueyes o búfalos.** Miden de 1 a 5 mm de longitud, su dorso presenta una joroba y sus piezas bucales están formadas por seis «cuchillas» capaces de cortar la piel (fig. 77.8). Los simúlidos son insectos hematófagos y se crían en las corrientes de aguas rápidas y en los ríos. Revisten una notable importancia como vectores de la oncocercosis (v. tabla 77.2).



FIG. 77.8 Mosca negra (género *Simulium*), el vector de la oncocercosis. (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. Wolfe, London; por cortesía de la Dr. S. Meredith.)

Epidemiología

Este tipo de moscas son frecuentes en África y en Sudamérica, donde actúan como vectores de la oncocercosis. En Norteamérica se encuentran en las regiones de los lagos de Canadá y en el norte de Estados Unidos. En estas áreas se comportan como una plaga para pescadores y cazadores. En grandes cantidades pueden producir una pérdida significativa de sangre y plantean un problema importante para la salud de animales salvajes y domésticos.

Síndromes clínicos

En el ser humano se han observado varios tipos de respuesta frente a la picadura de estas moscas. La picadura de la hembra puede romper la superficie de la piel y provocar un sangrado que continúa durante algún tiempo tras la marcha del insecto. En el sitio de la picadura aparece una clara mancha hemorrágica. La picadura es dolorosa y se acompaña de inflamación local, picor y edema.

La reacción local también puede acompañarse de una respuesta sistémica que varía de acuerdo con el número de picaduras y la sensibilidad del individuo. Este síndrome se conoce como **fiebre de la mosca negra** y se caracteriza por cefalea, fiebre y adenitis. Normalmente desaparece en 48 horas y se considera que constituye una reacción de hipersensibilidad a las secreciones salivales de la mosca.

Además de la respuesta local y sistémica a la picadura de la mosca se ha descrito un **síndrome hemorrágico** tras la picadura de simúlidos en ciertas áreas de Brasil. Este síndrome recuerda la púrpura trombótica trombocitopénica y se caracteriza por hemorragias cutáneas locales y diseminadas asociadas a hemorragias mucosas. Se cree que este síndrome hemorrágico puede deberse a un fenómeno de hipersensibilidad o a la respuesta a una toxina tras la picadura de un gran número de moscas.

Diagnóstico

La picadura de los simúlidos se caracteriza por un punto de sangre seca y una hemorragia subcutánea en el sitio de la herida. En individuos con síndrome hemorrágico, el número de trombocitos es bajo; en cerca de la mitad de los pacientes se observa una prolongación del tiempo de sangría y retracción defectuosa del coágulo.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento consiste en las medidas paliativas habituales (p. ej., anestésicos, antihistamínicos, lociones) para aliviar el prurito y el edema local. Los pacientes con síndrome hemorrágico logran una notable mejoría tras el tratamiento con corticoides.

Las medidas preventivas consisten en el empleo de ropa adecuada. En general, los repelentes de insectos son ineficaces contra los simúlidos. Es posible conseguir cierto control mediante el vertido de insecticidas en los ríos y riachuelos.

Tábanos

La familia Tabanidae está formada por especies que afectan principalmente a los animales, como el tábano del caballo, el tábano del ciervo, el tábano del buey, la mosca del mango, etc. Son insectos grandes que miden de 7 a 30 mm. Los machos se alimentan de jugos de plantas, mientras que las hembras se alimentan de sangre. Como consecuencia de la picadura, la hembra ocasiona una herida grande que rezuma sangre, y que lame a continuación. El insecto puede actuar como vector mecánico de enfermedades infecciosas cuando sus piezas bucales se contaminan al alimentarse de un huésped y transferir el patógeno al siguiente. No se considera que el tábano constituya un vector importante de enfermedades infecciosas en el ser humano.

Moscas muscoides

Fisiología y estructura

Dentro de la denominación de moscas muscoides se incluyen insectos importantes desde el punto de vista médico, como la mosca común, *Musca domestica,* la mosca de los establos, *Stomoxys calcitrans,* y la **mosca *tse-tse,*** del género *Glossina.* Las moscas de los establos, que muchas veces se confunden con las domésticas, son verdaderas hematófagas, capaces de actuar como vector mecánico a corto plazo de varias infecciones por bacterias, virus y protozoos. La mosca *tse-tse* (fig. 77.9) también es una mosca que pica y que actúa como vector biológico y huésped intermediario para los patógenos implicados en la tripanosomiasis africana, *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. b. gambiense.* La mosca común representa un género que no pica ni contamina. Sin embargo, debido a sus hábitos alimentarios y de vida, transmite de forma mecánica diversos microorganismos al ser humano.



FIG. 77.9 Mosca *tse-tse*, el vector de la tripanosomiasis africana. (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine.* Wolfe, London; por cortesía de Wellcome Foundation, Berkhamsted, England.)

Epidemiología

La mosca *tse-tse* se encuentra en las regiones orientales y centrales de África, donde cobra un gran protagonismo desde el punto de vista médico y veterinario como vector de un número variable de tripanosomas que infectan al ser humano y a los animales. La distribución de la mosca común y de la de los establos es cosmopolita, y ambas son indicadoras de un mal control sanitario. La mosca común, *M. domestica,* deposita sus huevos sobre cualquier tipo de materia que pueda servir de alimento a las larvas en desarrollo (heces, basura, plantas en descomposición). Las moscas de los establos suelen hacerlo en materia vegetal húmeda y en proceso de degradación, como los montones de hierba cortada o de abono orgánico en comunidades suburbanas.

Prevención y control

El control de la población de moscas *tse-tse* ha sido problemático debido a su amplia distribución en áreas rurales y subdesarrolladas. Los repelentes de insectos y los insecticidas pueden ser útiles contra las moscas adultas. La mejora de las condiciones sanitarias es de gran importancia para el control de la mosca común. Los restos de las plantas deben protegerse de la lluvia o destruirse.

Moscas que producen miasis

El término **miasis** se aplica a la enfermedad producida por larvas que viven como parásitos en los tejidos humanos (caso clínico 77.3). Desde el punto de vista clínico, las miasis pueden clasificarse de acuerdo con la parte del cuerpo afectada (p. ej., miasis nasal, genital, urinaria). El número de moscas productoras de miasis y la diversidad de ciclos vitales es enorme. En este apartado solo se abordarán las relaciones con el huésped y las localizaciones predilectas de algunas de las especies más importantes.

Caso clínico 77.3 Miasis forunculosa

Bakos y cols. (*Arch Dermatol* 143:123-124, 2007) describieron el caso de una mujer de 54 años que consultó por un nódulo inflamatorio doloroso de 2 semanas de evolución en la cara interna de la pierna derecha. Recordaba de forma vaga haber sufrido una «picadura» de un bicho en la zona. Tras 1 semana de antibióticos orales prescritos para aliviar la reacción inflamatoria circundante se observó un nódulo poco delimitado con un pequeño poro en la parte alta por el que manaba un exudado serosanguinolento. La dermoscopia reveló un agujero central rodeado de vasos dilatados a través del cual se producía la salida intermitente de una estructura amarillenta con unos ganchos a modo de anzuelos negros en la extremidad. Esta estructura era la extremidad posterior de la larva *Dermatobia hominis* (mosca humana). La lesión se ocluyó con una doble capa de yeso durante 24 horas y se extrajo la larva inmóvil muerta con unas pinzas y tirando con suavidad. La miasis forunculosa secundaria a *D. hominis* es frecuente en los países tropicales americanos. Este diagnóstico se debe plantear siempre ante cualquier lesión de tipo forúnculo que no responde a los tratamientos habituales, sobre todo en pacientes que regresan de un viaje a un país tropical.

Una **miasis específica** hace referencia a la miasis producida por una mosca que requiere un huésped para el desarrollo de su estado larvario. Un ejemplo importante es el moscardón humano, *Dermatobia hominis,* que se encuentra en las regiones húmedas de México y de Centroamérica y Sudamérica. El moscardón adulto fija los huevos al abdomen de mosquitos o moscas hematófagas, que, a su vez, distribuyen los huevos mientras se alimentan de la sangre de un animal o del ser humano. Las larvas entran en la piel a través de la herida creada por la picadura del insecto. Las larvas se desarrollan en 40-50 días y durante este tiempo aparece una lesión dolorosa e indurada. Cuando las larvas llegan a la madurez abandonan el huésped para convertirse en pupas. La lesión resultante puede tardar meses en curar y producir una infección secundaria. Si la larva muere antes de dejar el huésped se forma un absceso.

Una **miasis semiespecífica** es la debida a moscas que normalmente dejan los huevos sobre animales o plantas en descomposición; también se puede desarrollar en un huésped cuando su entrada se ve facilitada por la existencia de heridas o erosiones. Como representantes de este grupo se encuentran el género *Phaenicia,* la moscarda *(Cochliomyia)* y las moscas del género *Phormia*. La distribución de estas moscas es universal y su presencia guarda relación directa con condiciones sanitarias deficientes. Ocasionalmente depositan los huevos en las erosiones o heridas abiertas de animales y del ser humano. Otro grupo causante de miasis en el ser humano es el de la mosca de la carne o sarcofágida. Estas moscas tienen una distribución universal y suelen alimentarse de materia en descomposición. Pueden depositar sus larvas en alimentos que, al ser ingeridos, pueden actuar como fuente de infección.

Las moscas que producen las **miasis accidentales** no tienen la necesidad de desarrollarse en un huésped. La infección accidental puede producirse cuando los huevos se depositan sobre las aberturas oral o genitourinaria y las larvas resultantes logran acceder al tubo digestivo o al aparato genitourinario. Entre las moscas que pueden producir una miasis accidental se encuentra *M. domestica,* que es la mosca común.

Piojos hematófagos

Fisiología y estructura

Aunque son varias las especies de piojos *(Anoplura)* que infestan al ser humano como parásitos hematófagos, en medicina únicamente reviste importancia el piojo del cuerpo como vector de las rickettsias implicadas en el tifus y la fiebre de las trincheras o como vector de la espiroqueta de la fiebre recurrente (v. tabla 77.2). El **piojo del cuerpo,** *Pediculus humanus,* y el **piojo de la cabeza,** *P. humanus capitis,* tienen el cuerpo aplanado, alargado, sin alas, con tres pares de patas y unas piezas bucales adaptadas para perforar la piel y succionar sangre (fig. 77.10). La ladilla o **piojo del pubis,** *Phthirus pubis,* posee un abdomen corto en forma de cangrejo dotado de ganchos en la segunda y la tercera pata (fig. 77.11).



FIG. 77.10 Piojo del cuerpo *(Pediculus humanus)*. (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine.* Wolfe, London; por cortesía de Oxford Scientific Films [Dr. R.J. Warren].)



FIG. 77.11 Ladilla *(Pthirus pubis)*. (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. Wolfe, London; por cortesía del Dr. R.V. Southcott.)

Epidemiología

Es frecuente que se comuniquen epidemias de piojos en Estados Unidos, particularmente entre escolares de corta edad. El piojo de la cabeza se asienta en el cabello y se transmite por contacto físico o al compartir sombreros o peines. Las ladillas sobreviven al alimentarse de la sangre que succionan alrededor del pubis o del área perianal. Se transmiten de una persona a otra por contacto sexual o al compartir sanitarios o toallas. El piojo del cuerpo suele encontrarse en la ropa. Al contrario que el piojo de la cabeza o el piojo del pubis, se desplaza a la superficie del cuerpo para alimentarse y regresa a las prendas de ropa que los alojan tras haberse alimentado. Todos los piojos inyectan líquido salival en el organismo humano tras la ingesta de la sangre, lo que causa un grado variable de sensibilización en el huésped humano.

Síndromes clínicos

La principal característica de la infestación por piojos **(pediculosis)** es un picor extremo. Los pacientes pueden presentar pápulas rojas pruriginosas alrededor de las orejas, la cara, el cuello y los hombros. Puede también aparecer infección secundaria y adenopatía regional.

Diagnóstico

El diagnóstico se efectúa por demostración de la presencia del piojo o de sus huevos en un paciente que refiere prurito. Es frecuente que el afectado haya observado la presencia de insectos y que el diagnóstico pueda hacerse por teléfono. Los huevos, conocidos como **liendres,** son redondeados y de color blanco y se encuentran fijados al tallo del cabello (piojos de la cabeza y del pubis) o en la ropa (piojos del cuerpo).

Tratamiento, prevención y control

La loción de hexacloruro de gammabenceno (lindano) aplicada por todo el cuerpo para que actúe durante un período de 24 horas es un método eficaz para tratar las pediculosis. Una medida complementaria deseable sería el afeitado del pelo de las áreas afectadas. Los piojos adultos localizados en la ropa deben destruirse mediante la aplicación de lindano o de polvo de diclorodifeniltricloroetano o mediante ebullición. Los piojos pueden vivir en el entorno hasta 2 semanas, de manera que artículos como cepillos, peines y ropa de cama deben hervirse o tratarse con un pediculicida.

La mejor estrategia para la prevención primaria es la formación y la práctica de unos hábitos higiénicos adecuados. La prevención secundaria puede hacerse mediante una política de controles habituales (p. ej., inspección del cuero cabelludo) en colegios, guarderías, campos militares u otras instituciones. En individuos sometidos a un riesgo elevado en condiciones de hacinamiento puede ser necesario emplear repelentes.

Pulgas

Fisiología y estructura

Las pulgas *(Siphonaptera)* son pequeños insectos sin alas con un cuerpo comprimido en sentido lateral y largas patas adaptadas para el salto (fig. 77.12). Sus piezas bucales están adaptadas para succionar o «trasvasar» la sangre del huésped.



FIG. 77.12 Pulga. (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine.* Wolfe, London.)

Epidemiología

La distribución de las pulgas es cosmopolita. La mayoría de las especies están adaptadas a un huésped concreto. Sin embargo, pueden alimentarse de sangre humana, principalmente cuando no encuentran su huésped preferido. Las pulgas son importantes como vectores de la peste y del tifus murino, así como huéspedes intermediarios de cestodos del perro *(Dipylidium caninum)* y de los roedores (género *Hymenolepis*) que, ocasionalmente, pueden llegar a infectar al ser humano.

A diferencia de la mayoría de las pulgas, que no invaden el integumento humano, la **nigua,** *Tunga penetrans,* puede ocasionar daños considerables al invadir de forma activa la piel. La hembra crea surcos en la piel, sobre todo bajo las uñas o entre los dedos de los pies, donde succiona la sangre y deposita los huevos. Esta especie se encuentra en regiones tropicales y subtropicales de América, así como en África y Extremo Oriente. No se considera que transmita patógenos humanos.

Síndromes clínicos

Como sucede con la picadura de otros artrópodos hematófagos, la picadura de pulga provoca la formación de una lesión pruriginosa y eritematosa de gravedad variable, que depende de la intensidad de la infestación y de la sensibilidad de la persona picada. La irritación producida por la saliva de la pulga puede producir una serie de hallazgos clínicos que van desde una pequeña roncha rojiza hasta una erupción eritematosa difusa. La infección secundaria puede constituir una complicación.

La invasión cutánea por niguas produce una pápula eritematosa, dolorosa y pruriginosa. El tejido infestado puede sufrir inflamación y ulceración importantes. La infección secundaria es frecuente. En los casos graves, la infestación puede complicarse por tétanos o gangrena gaseosa, que pueden hacer necesaria la amputación.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infestación por pulgas se infiere en un paciente que sufre una picadura molesta y que tiene un perro o un gato. La exploración del paciente y del animal suele poner de manifiesto la presencia del insecto característico. El diagnóstico de tungiasis se hace al detectar la porción oscura del abdomen del insecto que protruye de la superficie de la piel del centro de una lesión inflamatoria.

Tratamiento, prevención y control

En la mayoría de las picaduras de pulga solamente está indicado el tratamiento paliativo con fármacos antipruriginosos y antihistamínicos. Está indicada la eliminación quirúrgica del insecto.

Los insecticidas comercializados pueden controlar las pulgas en su origen. La aplicación de repelentes tópicos puede conferir protección frente a las picaduras de pulga. También es una medida preventiva eficaz el uso de collares o polvos antipulgas en los animales domésticos.

Chinches

Fisiología y estructura

Se distinguen dos tipos específicos de **chinches:** la **chinche de la cama** y los **triatomas** (chinches americanas) (figs. 77.13 y 77.14). Ambos tipos de chinche se caracterizan por tener una larga probóscide que se repliega bajo el vientre del insecto cuando no la necesita. La chinche de la cama *(Cimex lectularius)* es un insecto de color marrón rojizo de aproximadamente 4-5 mm. Tiene unas alas cortas, pero no puede volar. El triatoma o **«chinche besucona»** tiene unas marcas de color amarillo o naranja sobre el cuerpo y una cabeza elongada. Los triatomas tienen alas y se trasladan volando.



FIG. 77.13 Chinches (Cimex lectularius). (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. Wolfe, London.)

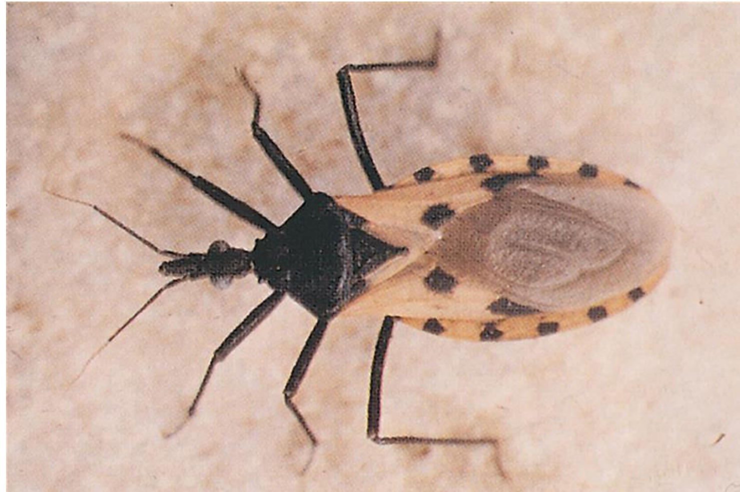


FIG. 77.14 Triatoma. (De Peters, W., 1992. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. Wolfe, London; por cortesía del Dr. D. Minter.)

Epidemiología

Los hábitos de la chinche y del triatoma son nocturnos; se alimentan indiscriminadamente de la mayoría de los mamíferos. La distribución de las chinches es cosmopolita, pero los triatomas se limitan al continente americano. Las chinches se esconden durante la noche en las grietas y las hendiduras de las estructuras de los muebles de madera, bajo el papel pintado de las paredes, en los rebordes de los colchones y en los canapés. Los triatomas viven en las grietas y las hendiduras de las paredes y de los techos de paja. Las chinches no desempeñan ningún papel en la transmisión de enfermedades al ser humano; sin embargo, los triatomas son importantes vectores de la enfermedad de Chagas (v. tabla 77.2 y cap. 73).

Síndromes clínicos

Las mordeduras de las chinches y los triatomas producen lesiones que van desde pequeñas marcas rojas hasta ampollas hemorrágicas. Las chinches tienden a picar de manera lineal en el tronco y los brazos, mientras que los triatomas lo hacen más a menudo en la cara. El edema periorbitario clásico secundario a la picadura de triatoma se conoce como **signo de Romaña.** La intensidad de la reacción a la picadura depende del grado de sensibilización del paciente. Además de producir lesiones locales, la exposición repetida a las picaduras de chinches puede (raras veces) producir reacciones anafilácticas, o con más frecuencia asociarse a trastornos nerviosos e insomnio tanto en niños como en adultos.

Diagnóstico

El patrón de localización de las picaduras sugiere que se trata de chinches o triatomas. La detección de pequeñas manchas de sangre en la cama o de los mismos insectos muertos suele ser el primer signo de infestación por chinches.

Tratamiento, prevención y control

Los paliativos tópicos resultan adecuados para aliviar el prurito. Si la dermatitis es importante pueden estar indicados los antihistamínicos. El control consiste en una higiene adecuada y en la aplicación ambiental de insecticidas. El control de las infestaciones por chinches es más difícil actualmente por la aparición de resistencia a los insecticidas de uso común.

Insectos con aguijón

Fisiología y estructura

El orden Hymenoptera comprende abejas, avispas, avispones y hormigas. El aparato femenino para la puesta de huevos modificado funciona como aguijón y se emplea para la defensa o para la captura de una presa para comer. Los miembros del orden Hymenoptera se caracterizan por la complejidad de su estructura social, sus castas y sus complejas colmenas o nidos.

Epidemiología

Dentro del orden de los himenópteros, las abejas, o Apidae, viven en complejas organizaciones sociales, como las colmenas o nidos subterráneos menos estructurados. Desde el punto de vista del ser humano solo deben preocupar las abejas productoras de miel y los abejorros por su capacidad de producir picaduras. En Vespidae se incluyen avispas, avispones y la avispa del papel; son insectos agresivos y una de las causas más frecuentes de picaduras en el ser humano. Cuando pica, el insecto inserta la vaina del aguijón para abrir una herida. A esto sigue la inmediata punzada con el aguijón y la inyección de veneno.

Un grupo de hormigas que levanta cierta preocupación en Estados Unidos es la **hormiga de fuego,** *Solenopsis invicta*. Son particularmente frecuentes en los estados del sudeste de Estados Unidos. Permanecen bien camufladas en grandes montones de tierra de superficie endurecida y atacan cuando se las molesta. Muerden a la víctima con poderosas mandíbulas y la pican repetidamente.

Síndromes clínicos

Se estima que cada año mueren entre 50 y 100 personas en Estados Unidos por reacciones a las picaduras de himenópteros. Con solo 10 picaduras ya se pueden desarrollar reacciones tóxicas importantes, como fiebre y calambres musculares. La consecuencia más seria de una picadura es la reacción alérgica, aunque también puede producirse prurito, edema, dolor y sensación de calor en el sitio de la picadura. Se han registrado algunos casos de muerte por anafilaxis tras la picadura de avispas.

Tratamiento, prevención y control

No se ha descubierto ningún tratamiento satisfactorio para las picaduras. Si el aguijón ha quedado retenido en la herida debe retirarse inmediatamente. A veces es necesaria la inyección de epinefrina para contrarrestar la anafilaxis (se dispone de equipos de emergencia prescritos para personas sensibilizadas). Para el alivio de las molestias locales es útil la loción de calamina o el empleo de crema de corticoides tópica si la lesión es más importante.

Aunque no hay repelentes eficaces contra estos insectos, sus nidos pueden destruirse con varios tipos de insecticida comercializados. Se aconseja a las personas sensibilizadas que eviten las áreas habitadas por himenópteros.

Bibliografía

Binford CH, Connor DH. *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1976.

Hwang SW, et al. Bed bug infestations in an urban environment. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:533–537.

John DT, Petri Jr WA. *Markell and Voge's Medical Parasitology*. Ninth ed. St Louis: WB Saunders; 2006.

Najarian HH. *Textbook of Medical Parasitology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1967.

Peters W. *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. London: Wolfe; 1992.

Strickland GT. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. Eighth ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.

Swanson DL, Vetter RS. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med*. 2005;352:700–707.

Telford SR, Mathison BA. Arthropods of medical importance. In: Jorgensen JH, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Tenth ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2011.

Van Horn KG, et al. Copepods associated with a perirectal abscess and copepod pseudo-outbreaks in stools for ova and parasite examinations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1992;15:561–565.

Estudio de un caso y preguntas

Un niño de 12 años presenta un cuadro de 48 horas de evolución de somnolencia, cansancio y náuseas. Durante el día anterior al ingreso presentaba una marcha inestable. En el día del ingreso desarrolló diplopía y no podía mantenerse de pie ni caminar sin ayuda. En la exploración física se observó que estaba somnoliento, pero respondía a estímulos. Presentaba ataxia y debilidad leve en los brazos y las piernas, pero los reflejos tendinosos profundos se mantenían conservados. La convergencia ocular era pobre y se observaba nistagmo horizontal amplio y vertical leve. Presentaba ptosis bilateral y debilidad bifacial. En el cuero cabelludo se le encontró una garrapata aumentada de tamaño, que se identificó como *Dermacentor variabilis*.

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

   a. Enfermedad de Lyme.
   b. Fiebre por garrapatas de Colorado.
   c. Parálisis por garrapatas.
   d. Síndrome de Guillain-Barré.

2. ¿Cuál es la causa de los síntomas y signos del paciente?
3. ¿Cómo trataría a este paciente?